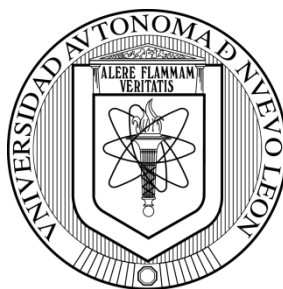


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE ENFERMERÍA

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



DETERMINANTES GENÉTICOS Y DEL AMBIENTE PARA
SUSCEPTIBILIDAD A OSTEOPOROSIS EN MUJERES SANAS DE NUEVO LEÓN

Por

MSP. EDNA JUDITH NAVA GONZÁLEZ

Como requisito parcial para obtener el grado de
DOCTOR EN CIENCIAS DE ENFERMERÍA

AGOSTO, 2014

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE ENFERMERÍA

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



DETERMINANTES GENÉTICOS Y DEL AMBIENTE PARA
SUSCEPTIBILIDAD A OSTEOPOROSIS EN MUJERES SANAS DE NUEVO LEÓN

Por

MSP. EDNA JUDITH NAVA GONZÁLEZ

Director de Tesis

ESTHER C. GALLEGOS-CABRIALES, PhD.

Como requisito parcial para obtener el grado de
DOCTOR EN CIENCIAS DE ENFERMERÍA

AGOSTO, 2014

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE ENFERMERÍA

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



DETERMINANTES GENÉTICOS Y DEL AMBIENTE PARA
SUSCEPTIBILIDAD A OSTEOPOROSIS EN MUJERES SANAS DE NUEVO LEÓN

Por

MSP. EDNA JUDITH NAVA GONZÁLEZ

Co-Director de Tesis

ANTHONY G. COMUZZIE, PhD.

Como requisito parcial para obtener el grado de
DOCTOR EN CIENCIAS DE ENFERMERÍA

AGOSTO, 2014

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE ENFERMERÍA

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



DETERMINANTES GENÉTICOS Y DEL AMBIENTE PARA
SUSCEPTIBILIDAD A OSTEOPOROSIS EN MUJERES SANAS DE NUEVO LEÓN

Por

MSP. EDNA JUDITH NAVA GONZÁLEZ

Asesor Externo

RAÚL A. BASTARRACHEA SOSA, MD.

Como requisito parcial para obtener el grado de
DOCTOR EN CIENCIAS DE ENFERMERÍA

AGOSTO, 2014

DETERMINANTES GENÉTICOS Y DEL AMBIENTE PARA SUSCEPTIBILIDAD A
OSTEOPOROSIS EN MUJERES SANAS DE NUEVO LEÓN

Aprobación de Tesis

Esther C. Gallegos Cabriales, PhD.

Director de Tesis y Presidente

Bertha Cecilia Salazar González, PhD.

Secretario

Dr. Ricardo M. Cerda Flores

Primer Vocal

Dra. Velia Margarita Cárdenas Villarreal

Segundo Vocal

Anthony G. Comuzzie, PhD.

Tercer Vocal

Dra. María Magdalena Alonso Castillo

Subdirector de Posgrado e Investigación

DEDICATORIA

A Dios, mi fortaleza, por su amor fuente de inspiración y motivación para resolver las dificultades que se viven al estudiar un Programa de Doctorado.

A mi esposo Mario, por apoyarme siempre en mis metas de vida, por compartir mis sueños y por estar siempre a mi lado. Por tu comprensión para llevar a cabo el Programa de Doctorado.

A mis hijos Itzel, Arath y Marah, por su amor y paciencia en este camino de vida.

A mi madre, siempre presente, vivo ejemplo de trabajo y entusiasmo, tus palabras y consejos me han permitido seguir adelante y tú respaldo tan esencial en todo este tiempo.

A mi hermanos, por su apoyo, motivación y porras en todo momento de mi vida, y especialmente para estudiar el Programa de Doctorado.

A mi familia, con su actitud positiva a la vida, permitieron acrecentar el deseo de ser y hacer lo mejor para terminar con éxito, este gran esfuerzo y sacrificio personal y familiar. Son lo mejor.

A mis amigas y amigos que siempre me han apoyado e incentivaron en todo momento, por creer en mí y por hacerme sonreír.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Nuevo León por la oportunidad y apoyo brindado para realizar los estudios del Programa de Doctorado en Ciencias de Enfermería.

A la Facultad de Enfermería de la UANL, por aceptarme como estudiante en su programa de Doctorado en Ciencias de Enfermería. Al ex director MSP. Lucio Rodríguez Aguilar y a la directora ME. María Diana Ruvalcaba Rodríguez, mi más sincero agradecimiento por las gestiones realizadas a favor de mi entrenamiento.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca proporcionada para realizar los estudios del Programa de Doctorado en Ciencias de Enfermería. Sin los recursos otorgados no hubiera sido posible la conclusión de la presente tesis doctoral.

A la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la UANL, principalmente a la ex directora MSP. Yolanda Elva de la Garza Casas y a la directora MSP. Hilda Irene Novelo Huerta, por el apoyo brindado y sus gestiones pertinentes para realizar los estudios del Programa de Doctorado en Ciencias de Enfermería.

A la Dra. Esther C. Gallegos-Cabriales, directora de tesis, por su experta orientación, guía y apoyo en el desarrollo de la presente investigación.

Al Dr. Anthony Comuzzie por sus valiosos consejos y por aceptarme en su Departamento de Genética de la Texas Biomedical Research Institute en San Antonio Texas durante mi residencia de investigación durante el doctorado. Le agradezco también su apoyo para mi visita a la University of Texas Health Science Center (UTHSCSA) en San Antonio, Texas.

Al Dr. Raúl Bastarrachea-Sosa por su apoyo siempre solidario y sus palabras de crítica y exigencia que han contribuido a mi crecimiento profesional. Le agradezco además las

facilidades otorgadas durante mi estancia en el Departamento de Genética de la Texas Biomedical Research Institute.

A los integrantes del Comité de Tesis, Dra. Bertha Cecilia Salazar-González, Dr. Ricardo M. Cerda-Flores, Dra. Velia Margarita Cárdenas-Villarreal, les agradezco sus atentas aportaciones y su desinteresada orientación durante el desarrollo del presente trabajo.

A los profesores del Programa de Doctorado en Ciencias de Enfermería por su apoyo en la construcción de conocimiento con rigor científico y las posiciones críticas a lo largo del Programa de Doctorado en Ciencias de Enfermería,

Al Dr. Pedro Alberto García-Hernández por su apoyo y vinculación con el Departamento de Endocrinología para las facilidades otorgadas para el procesamiento de muestras, y a la Q.C.B. Gloria Alejandra Jasso de la Peña y a su equipo de trabajo, por la gentileza de su atención en el Laboratorio del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario.

A la ENC. Silvia Alejandra Herrera Gómez y al equipo técnico del Laboratorio de Composición Corporal de la Facultad de Salud Pública y Nutrición, UANL por sus atenciones en la realización de los reportes de DXA para la investigación.

A las mujeres que participaron en esta investigación, quienes voluntariamente aceptaron formar parte de este proyecto, siempre dispuestas a colaborar desinteresadamente, contribuyendo por convicción al avance de la ciencia.

A mis asistentes de investigación, estudiantes de la Licenciatura en Nutrición, Diamantina Herrera Garza, Gloria Nelly Chapa Escobedo, Janeth Esmeralda Flores Monsiváis, Atalia Abigail Chau Nuñez, por su enorme apoyo en la realización y conclusión de este trabajo. Sin su colaboración, no habría sido posible efectuarlo.

A mis compañeros del doctorado: Perla, Norma, Corina, Alejandro y Miguel, por disfrutar su amistad, y compartir conmigo esta meta profesional.

RESUMEN

MSP. Edna Judith Nava González
Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Enfermería

Fecha de Graduación: Agosto 2014

Título del estudio: DETERMINANTES GENÉTICOS Y DEL AMBIENTE
PARA SUSCEPTIBILIDAD A OSTEOPOROSIS EN MUJERES SANAS
DE NUEVO LEÓN

Número de páginas: 123

Candidato para obtener el grado de Doctor en
Ciencias de Enfermería

LGAC: Cuidado a la salud en riesgo de desarrollar: (a) estados crónicos y (b) en grupos vulnerables

Propósito. El presente estudio buscó profundizar en la explicación teórica de la interacción de factores genéticos, ambientales y conductuales de riesgo de alimentación y nivel de actividad física, siguiendo el modelo de Rebbeck (2002), el cual se consideró apropiado para guiar este estudio, por explicar el estado de salud en función de las conductas de riesgo, precedidas por fenotipos intermedios y la interacción gen-ambiente. El objetivo fue determinar la variación con respecto a la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres adultas sanas, asociándola con fenotipos intermedios determinados por mediciones de la composición corporal y biomarcadores metabólicos que corresponden a la fisiología ósea (recambio óseo mineral), el eje insulino-glucosa y el metabolismo del tejido adiposo, para correlacionarlos con conductas de riesgo (alimentación y actividad física), y los antecedentes heredofamiliares de enfermedad crónica, que representan la interacción entre genes-medio ambiente.

Métodos. El diseño del estudio fue descriptivo, transversal y correlacional. La población de interés la constituyó mujeres aparentemente sanas entre 18 y 45 años. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, con un tamaño de muestra ($n = 75$), con un poder del 80%, nivel de significancia de .05, tamaño de efecto de .40. Se incluyeron mujeres en premenopausia con ciclos menstruales regulares. La metodología incluyó análisis con mediciones de biomarcadores metabólicos del recambio óseo mineral, metabolismo del tejido adiposo y el eje insulino-glucosa. Se midieron fenotipos de composición corporal y antropometría, así como de conductas de riesgo de actividad física (Mets) por calorimetría indirecta, y densidad mineral ósea por DXA. Se aplicó además un instrumento de frecuencia de consumo de alimentos y un cuestionario de datos clínicos. Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva (medias, desviaciones

estándar [DE], frecuencias y porcentajes), pruebas paramétricas y no paramétricas de correlaciones bivariadas, modelos lineales generales y de regresión lineal múltiple a través del software SPSS V.22.

Resultados. Edad promedio de las participantes fue de 32.08 años ($DE = 7.93$; 19-45); este grupo de mujeres presenta un perfil sociodemográfico típico de un ambiente urbanizado, con hábitos de actividad física compatibles con sedentarismo como conducta de riesgo, así como el porcentaje de grasa corporal por encima del valor recomendado (32%). El consumo de calcio es discretamente menor (852.65 ± 447.16) a las recomendaciones establecidas en mujeres adultas en México. La DMO total y regional, así como el contenido mineral óseo (CMO), en estas mujeres se encontraron dentro de límites normales. La mayoría de las mujeres (68.4%) presentaron niveles de osteocalcina dentro de rangos normales. En las relaciones bivariadas (coeficiente de correlación de Spearman) se observa una correlación significativa inversa con el recambio óseo mineral (osteocalcina) y fenotipos de composición corporal, es decir, a mayor IMC, cintura, porcentaje de grasa, masa grasa, insulina y leptina menores son los niveles de osteocalcina. La influencia de los fenotipos intermedios de la composición corporal con las conductas de riesgo, ajustando un modelo lineal general (MLG) reportó que tanto la cintura [$F(1, 74) = 11.141, p < .001$] como la masa magra [$F(1, 74) = 21.552, p < .001$] explicaron el 38% de su varianza en el nivel de actividad física (Mets) (R^2 ajustada = .387). La variación de la DMO y CMO se analizó a través de regresión lineal simple con conductas de riesgo, fenotipos intermedios y antecedentes heredofamiliares como variables independientes, encontrándose que el CMO se explica por osteocalcina, leptina, cintura, masa magra y masa grasa en el 62.0% de su varianza; y la DMO se explica por la insulina, osteocalcina, leptina, cintura, masa magra y masa grasa, en un 46.3% de su varianza.

Conclusiones. El conjunto de datos obtenidos a través de análisis multivariados, permitió lograr una mejor comprensión del fenómeno en estudio. Las relaciones de regresión lineal entre la DMO total y la composición corporal, lo representaron la masa magra y la masa grasa. De manera concordante, entre la CMO y la composición corporal, también la masa magra y la masa grasa resultaron significativas. Este hallazgo parece explicar en esta muestra, que las mujeres con mayor cantidad de masa grasa, se exponen a sus efectos deletéreos en el recambio óseo mineral. Así mismo, se entiende que la masa magra define el efecto protector hacia la DMO. También se encontró que los antecedentes hereditarios y las conductas de riesgo de alimentación y nivel de actividad física, no predicen la variación esperada de la CMO y la DMO. Los resultados de la relación entre la composición corporal, la distribución de masa grasa, la DMO y sus biomarcadores metabólicos, se dirigen a predecir el riesgo de fracturas y a entender sus aspectos clínico-observacionales. Se demuestra que las mediciones de la composición corporal, cantidad de masa grasa y su distribución, así como la masa magra, explican la mayor parte de la variación tanto de la DMO como del CMO. Desde el punto de vista del cuidado y la atención de los pacientes con respecto a la prevención,

es importante el conocimiento indicando que el exceso de grasa no es favorecedor para el hueso, como ha sugerido este y otros estudios previos. Estos resultados también demuestran que una composición corporal con una mayor cantidad masa magra es benéfica para el hueso. Por lo tanto, la traducción a los aspectos clínico-prácticos de esta investigación viene a reafirmar la importancia de la recomendación de efectuar ejercicio físico regular, ya que esta actividad previene la pérdida de la masa muscular e incrementa los mecanismos que fortalecen el esqueleto.

FIRMA DEL DIRECTOR DE TESIS _____

Tabla de Contenido

Contenido	Página
Capítulo I	
Introducción	1
Marco teórico	4
Modelo de interacción gen-medio ambiente, fenotipos intermedios, conductas de riesgo y consecuencias a la salud	4
Derivación de la teoría de Rebbeck “Influencia genética y ambiental de la DMO y la susceptibilidad de riesgo a osteoporosis”	6
Revisión de la literatura	12
Gen-ambiente: herencia	12
Fenotipos intermedios: composición corporal y biomarcadores Metabólicos	17
Conductas de riesgo: alimentación y actividad física	22
Definiciones operacionales	26
Herencia	26
Composición corporal	26
Biomarcadores metabólicos	27
Conductas de alimentación	27
Actividad física	28
Densidad mineral ósea	28
Objetivo general	28
Objetivos específicos	28

Contenido	Página
Capítulo II	
Metodología	
Diseño	30
Población, muestreo y muestra	30
Criterios de inclusión	30
Criterios de exclusión	31
Mediciones e instrumentos	31
Mediciones antropométricas, composición corporal y densidad ósea	31
Biomarcadores metabólicos	33
Instrumentos de lápiz y papel	36
Procedimientos de recolección de la información	38
Proceso de recolección	38
Análisis de datos	39
Consideraciones éticas	40
Consideraciones de bioseguridad	41
Capítulo III	
Resultados	44
Características sociodemográficas, clínicas, ejercicio y hábitos	44
Relaciones entre las variables del estudio	53
Modelos lineales generales	54

Contenido	Página
Capítulo IV	
Discusión	60
Conclusiones	70
Limitaciones	71
Recomendaciones para futuras investigaciones	73
Referencias	75
Apéndices	
A. Consentimiento informado	92
B. Procedimientos antropométricos y DXA estandarizados	97
C. Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario	100
D. Cuestionario de datos clínicos	106
E. Factor de actividad	109
F. Equivalente metabólico MET	110
G. Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov	111
H. Correlaciones bivariadas	112
I. Análisis Multivariado	122

Lista de Tablas

Tabla		Página
1	Número y proporción de participantes que realizan ejercicio, clasificación del nivel y tiempo de rutina de la actividad física	45
2	Datos descriptivos de los fenotipos de composición corporal y biomarcadores metabólicos	46
3	Datos descriptivos de los fenotipos de conductas de riesgo de alimentación y actividad física	47
4	Datos descriptivos de fenotipos de densidad mineral ósea	47
5	Puntaje de riesgo de acuerdo al número de enfermedades crónicas presentes en los progenitores	48
6	Antecedente heredofamiliar de enfermedades crónicas de los progenitores	48
7	Fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos de las participantes por presencia o ausencia de diabetes tipo 2 de los progenitores	49
8	Fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos de las participantes por la presencia o ausencia de obesidad de los progenitores	50
9	Clasificación de acuerdo al IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa corporal de las participantes	51
10	Rango de los niveles de glucosa, insulina, osteocalcina de las participantes	52
11	Clasificación de acuerdo al porcentaje de adecuación del consumo de calcio, proteínas y nivel de actividad física por Mets de las participantes	53

Tabla	Página
12 Modelo predictivo de CMO como fenotipo dependiente con antecedente heredofamiliar, fenotipos intermedios y conductas de riesgo	57
13 Modelo predictivo de DMO como fenotipo dependiente con antecedente heredofamiliar, fenotipos intermedios y conductas de riesgo	59

Lista de Figuras

Figura		Página
1	Fenotipos intermedios de gen-ambiente que tienen efecto sobre conductas de riesgo y la salud (Adaptado de “Intermediate phenotypes of gene-environment effects on risk behaviors and health” Rebeck, 2002. <i>Behavior and the social environment</i>). Copyright 2006 por el Institute of Medicine of the National Academies Press	5
2	Estructura conceptual-teórico-empírica de la influencia genética y ambiental de la DMO y la susceptibilidad de riesgo a osteoporosis	8

Capítulo I

Introducción

Debido a la transición demográfica por la que atraviesa México con tendencia al envejecimiento de la población, y con ello incremento en la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas (osteoporosis, obesidad y diabetes) es de esperarse que el impacto epidemiológico de estos padecimientos sea muy elevado en un futuro próximo, tanto en costos como en consecuencias negativas en la calidad de vida, invalidez y muerte prematura de la población. Hoy en día, estas tres patologías se denominan y engloban en conjunto como desórdenes de la composición corporal ya que su fisiopatología conlleva alteraciones del eje insulino-glucosa, del metabolismo del tejido adiposo y del recambio óseo mineral.

Los desórdenes de la composición corporal se concebían en el pasado como independientes uno del otro. Actualmente se sabe que estos trastornos comparten varios rasgos distintivos comunes, ya que todos ellos tienen una base genética que interactúa con el ambiente, y se asocian una vez que se han manifestado, a morbilidad y mortalidad incrementadas. La osteoporosis, obesidad y diabetes son consideradas serios problemas de salud pública; se identifican desde el punto de vista molecular secundarios a la desregulación de una célula precursora común (Zipori, 2006). Estas enfermedades crónicas tienen similitudes en su patogenia, siendo de las más importantes la predisposición genética a desarrollarlas. La menos integrada en el concepto de desórdenes de la composición corporal es la osteoporosis (caracterizada por una disminución de la matriz ósea), ya que los vínculos que relacionan a la diabetes y la obesidad han sido estudiados en extenso.

La osteoporosis es un trastorno prevalente, común, complejo y multifactorial que se identifica por la calidad comprometida del hueso (Fundación Nacional de Osteoporosis [FNO], 2011). En México la prevalencia de osteopenia (condición

precursora de osteoporosis), es del 47% y de osteoporosis del 18%, en adultos mayores de 30 años (De Lago, Parada & Somera, 2008). La densidad mineral ósea (medida de la cantidad de calcio y fósforo que contiene cierto volumen de hueso, [DMO]) se pierde más rápidamente después de cierta edad, aunque también se sabe que personas jóvenes pueden manifestar pérdidas de masa ósea por factores presentes en el ambiente que los rodea (Chevalley, Bonjour, van Rietbergen, Rizzoli & Ferrari, 2012). Por lo tanto, es conveniente investigar cuáles son los factores del ambiente (ingesta baja de calcio, insuficiencia de vitamina D, sedentarismo) que, en conjunto con la influencia genética, impactan en la predisposición para una disminución de la DMO en individuos a partir de los 30 años.

La osteoporosis, precedida por una disminución de la DMO, se ha convertido recientemente en foco de investigación en México, ya que se estima que una de cada doce mujeres y uno de cada cuatro hombres mayores de 50 años de edad, sufrirán fractura de cadera en los años restantes de su vida (Clark *et al.*, 2005). Los costos por el tratamiento de fracturas de cadera en México en el 2006, fueron de más de \$ 97 millones de dólares, representando una carga importante para el sistema de salud (Clark *et al.*, 2008). La DMO es un predictor clínico de osteoporosis y esta condición constituye un factor crítico en el riesgo de fracturas en la edad adulta (Lazcano-Ponce, Tamayo, Díaz, Burguete & Salmerón, 2009).

Tanto el riesgo de fractura y la DMO están fuertemente regulados por factores genéticos constituidos por rasgos complejos como se demuestra en estudios en gemelos que indican que la herencia para la DMO o la susceptibilidad para fracturas, varía entre 50-80% (Ralston, 2002). La identificación de genes, vías que regulan estos fenotipos y la fuerza del hueso subyacente, son variables que pueden proporcionar pautas para prevenir susceptibilidad a la osteoporosis y al riesgo de fracturas en un futuro cercano (Lagerholm *et al.*, 2011). Tanto la DMO y la geometría de la cadera son fuertemente heredables, con heredabilidad estimada entre 50% y 85% según la revisión de Ralston y

Crombrughe (2006). Se ha reportado en la literatura reciente los efectos de la interacción gen-ambiente sobre biomarcadores moleculares, como los involucrados en el recambio óseo mineral, que interfieren en la biología del tejido óseo modulando la reposición de calcio y la manutención de la integridad del hueso, teniendo como finalidad la regulación de la masa ósea íntimamente vinculada a la utilización de energía a través del tejido adiposo, estilo de vida (ingesta de alimentos) y las acciones fisiológicas de la insulina (Rosen & Klibanski, 2009).

El conocimiento de los mecanismos que controlan los depósitos de masa grasa corporal y las vías moleculares del recambio óseo mineral han avanzado de manera sustancial. Se ha reportado (Rosen, 2008), que parece existir una regulación compartida y vías comunes celulares de comunicación entre el hipotálamo, el tejido adiposo y la médula ósea, situación que hace especular sobre una interacción biológica entre el hueso y el tejido adiposo (Rosen & Klibanski, 2009).

El metabolismo de la glucosa y los efectos fisiológicos de la insulina se afectan de manera importante cuando existe una alteración metabólica de la comunicación entre el hueso y el tejido adiposo. Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los pacientes con diabetes cursan con obesidad y son sedentarios. Este tipo de pacientes generalmente tienen un índice de masa corporal (IMC) incrementado y una frecuencia más alta de fracturas, que es una pérdida de continuidad normal de la sustancia ósea, a consecuencia de golpes, fuerzas o tracciones. Sin embargo, el factor más importante sobre la influencia de un eje insulino- glucosa alterado, es la afección de la micro circulación vascular común en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 (Ma *et al.*, 2012). Se ha podido determinar que mujeres con diabetes tipo 2 presentan más alta proporción de fracturas, principalmente de cadera, que mujeres sin diabetes (Schwartz *et al.*, 1997). Así mismo, se ha documentado que la pérdida de hueso es mucho mayor en pacientes con un pobre control de sus niveles de glucosa que en aquellos con diabetes que cursan con un buen control metabólico (Schwartz *et al.*, 1997).

Los factores de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis implican influencias genéticas y ambientales, así como una interacción entre ambas condiciones. La influencia ambiental en la osteoporosis involucra el estilo de vida, que a su vez, influye en la variación y aparición de fenotipos antropométricos deletéreos para la salud. Estilos de vida que incluyen: (a) hábitos nocivos como el tabaquismo y el consumo de alcohol; (b) patrones de alimentación desbalanceados con ingesta baja de calcio, insuficiencia de vitamina D, bajo consumo de fitoestrógenos; (c) otros factores: deficiencia de estrógenos, retraso en la menarquía, bajo peso corporal y sedentarismo; se han asociado con una baja DMO y el desarrollo de osteoporosis. El conocer si esta relación se presenta y cómo se presenta, dará sustento a intervenciones profesionales en el campo de la salud con el propósito de prevenir el deterioro del hueso (prevención biológica temprana) y las consecuentes fracturas en la edad adulta. Para explicar tal relación se ha seleccionado al modelo de Rebeck (2002): efecto de fenotipos intermedios de gen-ambiente en conductas de riesgo y salud.

Marco teórico

El presente estudio busca profundizar en la explicación teórica de la interacción de factores genéticos, ambientales y conductuales de riesgo de alimentación y nivel de actividad física, siguiendo el modelo de Rebeck (2002). Este modelo se consideró apropiado para guiar el presente estudio, ya que explica el estado de salud en función de las conductas de riesgo, precedidas por fenotipos intermedios y la interacción gen-ambiente.

Modelo de interacción gen-medio ambiente, fenotipos intermedios, conductas de riesgo y consecuencias a la salud

El modelo de Rebeck describe el efecto de los determinantes genético-ambientales sobre la expresión de fenotipos intermedios, los que a su vez se relacionan en las conductas de riesgo a la salud; estos tres constructos explican y/o predicen las

consecuencias en la salud de los individuos. La relación entre los cuatro constructos se presenta en la Figura 1.

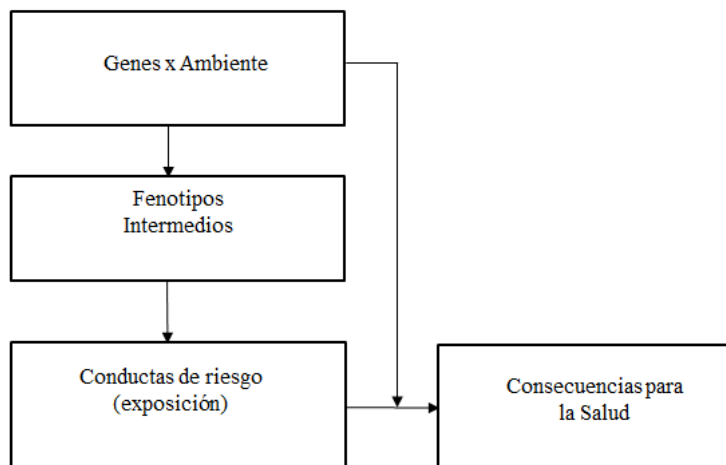


Figura 1. Efecto de fenotipos intermedios de gen-ambiente en conductas de riesgo y salud (Adaptado de “Intermediate phenotypes of gene-environment effects on risk behaviors and health” Rebbek, 2002. *Behavior and the social environment*). Copyright 2006 por el Institute of Medicine of the National Academies Press.

A continuación se ofrece una breve descripción de los conceptos del modelo original:

Interacción gen-ambiente. La interacción gen – ambiente se define como un efecto diferente a una exposición a factores del ambiente para riesgo de enfermedad en individuos con diferentes genotipos (Ottman, 1996). Los productos proteicos derivados de la expresión de un gen, y denominados fenotipos de riesgo biológicos, son rasgos continuos (cuantitativos) que ejercen una profunda influencia en la susceptibilidad genética a desarrollar procesos patológicos, determinado por productos circulantes alterados (biomarcadores metabólicos), en conjunto con una profunda interacción con los factores ambientales (Agueda, 2010). El medio ambiente, ligado a su interacción con los genes, mide la proporción relativa de la contribución del entorno del individuo, el

aspecto no biológico, para el desarrollo de algún fenotipo en particular, en una población dada (Willet, 2002).

Fenotipos intermedios. Son los rasgos o respuestas fisiológicas que, a través de metabolitos o moléculas circulantes, median los efectos de las influencias genético-ambientales sobre las conductas de riesgo, denominados también biomarcadores (Institute of Medicine, 2006).

Conductas de riesgo. Son factores o condiciones que ponen a una persona en riesgo a enfermar dando lugar a consecuencias negativas. Infinidad de comportamientos ejercen una fuerte influencia sobre la salud, pero los más representativos serían la actividad física y la dieta, por ser los más estudiados (National Academy of Sciences [NAS], 2001).

Consecuencias sobre la salud. Es un cambio o resultado en el estado de salud de un individuo, grupo o población, que puede ser atribuida a una intervención planificada o no planificada.

Derivación de la teoría de Rebbeck “Influencia genética y ambiental de la DMO y la susceptibilidad de riesgo a osteoporosis”

La teoría de rango medio (TRM) como estructura base, incluye la medición de biomarcadores metabólicos (bioquímicos específicos), que permiten aproximar el mensaje hacia el gen, caracterizado por el producto proteico circulante, relevante a su función biológica, resultando en una mayor proximidad en la interacción gen-ambiente. Este supuesto podría también permitir una explicación de cómo el ambiente (conductas de riesgo), al medirlas y correlacionarlas con los biomarcadores fenotípicos circulantes, afectan a subgrupos de individuos y a otros no, de acuerdo a su biología, para resultar en trastornos fisiopatológicos denominados enfermedad.

Al derivar los conceptos de la TRM (conservando las relaciones del modelo original), la interacción gen-medio ambiente representa el consumo de nutrimentos y otros parámetros del estilo de vida como la actividad física, y los productos proteicos de

las acciones de los genes que predisponen a una alteración metabólica, como por ejemplo alteraciones o variación en la DMO. Actualmente, son cada vez más los estudios que se están centrando en fenotipos intermedios que podrían estar más próximos a los determinantes biológicos, que son los mediadores del efecto de las influencias genético-ambientales secundarias a las conductas de riesgo (Instituto de Medicina, 2006).

Lo anterior explica que no es sólo a través de comportamientos de riesgo como malos hábitos alimentarios, exceso de grasa corporal o bajo nivel de ejercicio, que las interacciones genético-ambientales influyen en la salud, sino también la propia biología del individuo, su arquetipo genético, y las respuestas de estos aspectos biológicos a esta interacción gen-ambiente, medidos a través de marcadores biológicos circulantes, que ejercen influencias categóricas para el desarrollo de estos padecimientos y sus consecuencias a la salud.

Esta investigación se sustenta en la TRM, ahondando en los fenotipos intermedios biológicos representativos del recambio óseo mineral (osteocalcina), el eje insulina-glucosa (niveles de insulina y glucosa) y metabolismo del tejido adiposo (niveles de leptina y $TNF\alpha$), para explicar las interacciones entre el gen y el ambiente con las conductas de riesgo que dan lugar a la alteración del estado de salud como ocurre en la osteoporosis, diabetes y obesidad. La derivación de la misma se presenta en la Figura 2.

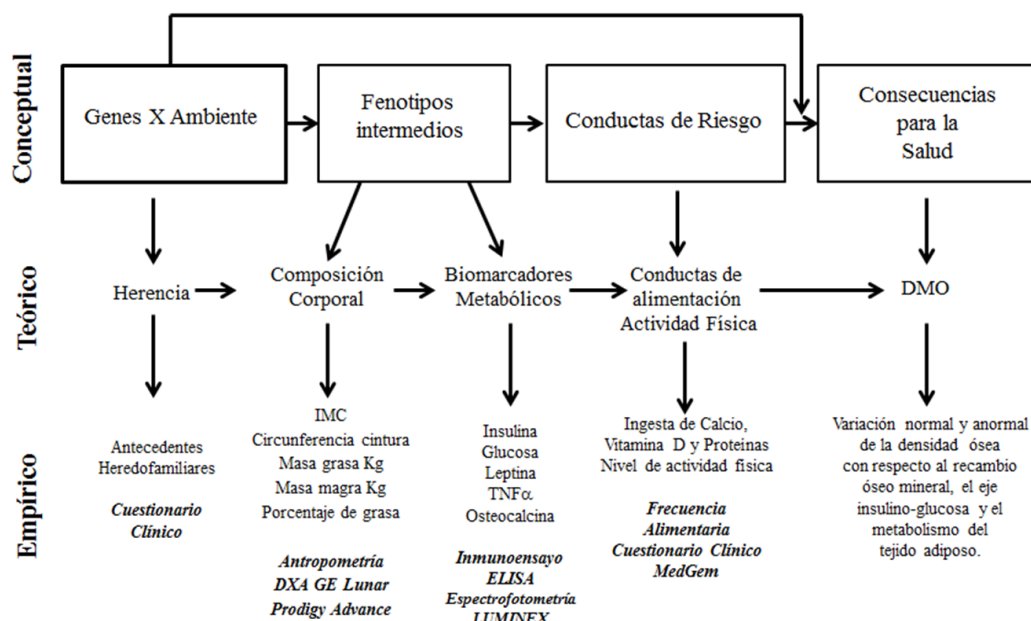


Figura 2. Estructura conceptual-teórico-empírica de la influencia genética y ambiental de la DMO y la susceptibilidad de riesgo a osteoporosis.

Se incluye a continuación una breve descripción de los conceptos que contribuyen a la TRM.

Herencia. Es el legado del código genético que se transmite de padres a hijos, en el cual no sólo está determinada la especie a la que se pertenece, sino también los rasgos físicos y las enfermedades a las que se es propenso. Se clasifica en fenotipo y genotipo. El primero es la apariencia externa y el segundo es la carga genética que se hereda a la descendencia (Belzeaux, 2012). Los antecedentes heredofamiliares son el registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos, a través de un cuestionario de datos clínicos (Apéndice D), y pueden mostrar las características de ciertas enfermedades en un núcleo familiar. Proporcionan información importante sobre el pasado y el futuro en la vida de una persona, pueden usarse como herramienta de diagnóstico y contribuyen a las decisiones sobre los escrutinios genéticos a los que se debe someter un paciente y todos los miembros de su familia que se encuentren en riesgo. También ayudan a identificar posibles problemas de salud, como

serían una afección cardíaca, diabetes o cáncer, dando lugar a la identificación oportuna de un mayor riesgo en el paciente para que el profesional médico pueda tomar medidas e implementar intervenciones para evitar la aparición de la enfermedad (Parrott, 2014).

Biomarcadores metabólicos. Es un término que es utilizado para designar a un marcador molecular o biológico. Los criterios más importantes para que un marcador biológico sea considerado como tal, incluye: que se asocie a un proceso patológico en una población dada, que sea heredado y que tengan la tendencia de provenir de genes vinculados y heredados conjuntamente (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). En esta investigación se incluyen la insulina, glucosa, leptina, TNF α y osteocalcina.

Insulina. Los efectos deletéreos de las concentraciones elevadas de insulina se maximizan en personas con exceso de tejido adiposo, como consecuencia, su acción lipogénica se pierde, lo que resulta en lipólisis en la que se libera ácidos grasos libres y factor de necrosis tumoral alpha (TNF α) los cuales interfieren en la señalización de la insulina sistémica, provocando una resistencia a la insulina. En resumen, los efectos deletéreos de la hiperinsulinemia se reflejan en la pérdida del efecto antilipolítico de la insulina.

Glucosa. Es la principal fuente de energía para el metabolismo celular. Se obtiene fundamentalmente a través de la alimentación, y se almacena principalmente en el hígado, el cual tiene un papel primordial en el mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre (glucemia). El metabolismo de glucosa es iniciado por la molécula GLUT4 cuya acción sobre la glucosa es imposible sin la señalización previa de la insulina. La hiperglicemia postprandial y en ayunas proporciona el diagnóstico en la diabetes tipo 2. Los efectos deletéreos crónicos de la hiperglicemia se reflejan en alteraciones a nivel del endotelio vascular alterando la micro y macrocirculación.

Leptina. Es una hormona liporeguladora que disminuye la actividad de los factores de transcripción lipogénico regulados por PPAR γ y disminuye la activación de la expresión de las enzimas lipogénicas acetil CoA- Carboxilasa y sintetasa de los ácidos

grasos. Las anomalías secundarias a una falla en la señalización de la leptina en personas con obesidad se caracterizan por la elevada circulación de ácidos grasos libres, hipoadiponectinemia, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia (Unger, 2003).

TNF α . Fue una de las primeras adipocitoquinas que por primera vez describió que estas moléculas se encuentran vinculadas a la resistencia a la insulina. TNF α inhibe la señalización de la insulina mediante el bloqueo de la actividad de la tirosina quinasa del receptor de insulina y la inducción de fosforilación de la serina de IRS-1. En los seres humanos obesos, TNF α es expresado en el tejido adiposo. TNF α induce lipólisis en el tejido adiposo por la activación de la vía de JNK. También promueve la resistencia a la insulina aumentando la secreción de otras adipocitoquinas inflamatorias en el tejido adiposo. Se sabe que TNF α suprime la producción de adiponectina en los adipocitos, mientras que induce la secreción de otras adipocitoquinas en el tejido adiposo como la IL-6, MCP-1 y PAI-1, principalmente a través de la activación de Foxo-1 y por lo tanto causando resistencia a la insulina.

Además, tiene la capacidad para aumentar la lipólisis y la carga de ácidos grasos libres al hígado con el consiguiente aumento en la velocidad de síntesis de triglicéridos y de secreción de VLDL. Por lo tanto, la elevación de TNF α tiene implicaciones importantes en el metabolismo de los lípidos (Fon Tacer, 2007).

Osteocalcina. Se caracteriza por contener tres residuos del aminoácido ligador de calcio: ácido gammacarboxiglutámico y se determina por inmunoensayo. Se considera un marcador sensible y específico de la actividad osteoblástica, si bien en parte puede derivar de la resorción ósea (recambio óseo mineral). Sus niveles siguen un ritmo circadiano, con los valores más elevados por la mañana. Es el constituyente proteico no colágeno más importante de la matriz ósea con un porcentaje que ronda el 15%. Las mediciones de biomarcadores de remodelación ósea como la osteocalcina complementan de manera apropiada las mediciones de la densidad ósea mineral para una medición instantánea y dinámica del recambio óseo mineral (Lafita, 2003).

Composición corporal. Es una medida del porcentaje de grasa, hueso y músculo en el cuerpo. Es un concepto que suele utilizarse para medir la forma física. Se refiere a la proporción de grasa y a la masa libre de grasa del organismo, la cual puede ser medida a través de equipos sofisticados como serían la impedancia bioeléctrica y la absorciometría dual de rayos X. La composición corporal, además de implicar el contenido de grasa y músculo, también incluye el tejido óseo y el contenido de agua de un organismo. El porcentaje de grasa corporal es parte de la composición corporal que corresponde a la cantidad de masa grasa en los compartimentos principales en donde se almacena el tejido adiposo y grasa en el cuerpo (Wells, 2006).

Índice de masa corporal. (IMC) comprende peso y estatura, constituye la medida antropométrica más utilizada como indicador preliminar de sobrepeso y obesidad. El valor obtenido no es una constante, varía con la edad y el género. Depende también de la proporción del tejido adiposo y muscular, por ejemplo un IMC alto puede indicar ya sea obesidad o una complexión atlética. En adultos con exceso de grasa corporal, el IMC se clasifica en sobrepeso u obesidad.

Circunferencia de cintura. De acuerdo con los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (National Institutes of Health [NIH], 2000), la grasa intra-abdominal se mide indirectamente a través de la circunferencia de cintura, en virtud de que las comorbilidades del sobrepeso y la obesidad se manifiestan por una actividad disfuncional de este depósito de grasa. Estos depósitos grasos se localizan principalmente dentro de la cavidad abdominal y por esto se le ha denominado también grasa visceral.

Conductas de alimentación. Es el proceso por el que los organismos vivos obtienen sus alimentos. También puede ser considerada como cualquier acción de un ser viviente para adquirir sus nutrimentos día a día (Wildermuth, 2013). La combinación de la falta de actividad y los hábitos y patrones alimentarios perjudiciales han sido clasificados como factor importante que contribuyen a enfermedades como diabetes, obesidad y osteoporosis, entre otras. Además, la dieta y la actividad física, por sí

mismos influyen en la salud. Patrón alimentario es el marco de referencia del consumo alimentario de un grupo de población. Representa el tipo y las cantidades de alimentos usualmente ingeridos por la mayoría de los individuos en un período determinado.

Nivel de Actividad Física. Se considera actividad física cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que requiera gasto de energía (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2010).

Densidad Mineral Ósea (DMO). Es un término que se refiere normalmente a la cantidad de materia mineral por cm^2 de los huesos, es usado también como un indicador indirecto del riesgo de fractura y osteoporosis (Löfman, Larsson & Toss, 2000). La salud ósea representada por la DMO se mide a través de la densitometría dual de rayos X (DXA), y es el método más común y preciso que se utiliza. Hay dos tipos diferentes de DXA, central o periférico y ambos calculan la cantidad de calcio y otros tipos de minerales presentes en un área del hueso. Se entiende por contenido mineral óseo (CMO) a la cantidad total de mineral expresada en gramos en un segmento óseo determinado.

Revisión de literatura

La literatura revisada está organizada por variables de estudio: gen- ambiente (herencia), fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos, así como las conductas de riesgo de alimentación y nivel de actividad física que pueden estar involucradas en la disminución de la masa ósea (DMO).

Gen-ambiente: herencia.

Se ha podido reportar que la DMO es un factor de riesgo importante para la osteoporosis y las fracturas. Siendo la DMO un fenotipo continuo, es de esperarse que se encuentre bajo el control de la interacción entre factores genéticos y ambientales. En este apartado se presenta la evidencia reportada en la literatura de los factores ambientales y genéticos que ejercen una influencia en la DMO en humanos, así como la tendencia de la genética epidemiológica de este fenotipo heredable.

Shaffer *et al.* (2009), evaluaron la influencia ambiental y genética sobre el cambio de la DMO en 327 estadounidenses de origen mexicano (edades 25-45 años). La evaluación se hizo en 32 familias extensas (de 2 generaciones de profundidad) con mediciones de densitometría ósea (DXA) al inicio del estudio, y seguimientos a los tres y medio y nueve años. La metodología utilizada fue en base al componente de la varianza para estimar h^2 y análisis de ligamientos de escaneo genómico para la DMO. El estudio demostró que los cambios en la DMO son significativamente heredables. Las covariables asociadas con el cambio de la DMO incluyeron: edad, género, DMO basal, menopausia e índice de masa corporal, explicando entre el 6% y el 24% de la variación del fenotipo. Un locus de rasgo cuantitativo significativo fue encontrado para el cambio de DMO del cuello femoral en el cromosoma *1q23*, con un $LOD = 3.6$, concluyendo que el cambio en la DMO en los adultos jóvenes es heredable.

Hernández-de Sosa *et al.* (2014) examinaron el papel de los factores genéticos y del medio ambiente, relacionados con fenotipos de osteoporosis en un estudio genético basado en familias denominado *Genetic Analysis of Osteoporosis Project*. Los autores estudiaron a 11 familias extensas de España seleccionadas a través de un probando con osteoporosis y utilizando absorciometría dual de rayos X (DXA). La gran mayoría de los fenotipos obtenidos por densitometría presentaron una alta significancia de heredabilidad (con rangos de 0.252 para la DMO total del cuerpo a 0.537 para la DMO del trocánter) después de corregir para efectos de covariables. Todos los fenotipos de densitometría estudiados, demostraron una correlación genética significativa con una DMO baja (-0.772 a -1.000). Los hallazgos arrojaron evidencia sobre la heredabilidad de la DMO y una fuerte correlación genética entre la DMO y la masa ósea en una población española.

Ng, Sham, Paterson, Chan y Kung (2006), realizaron un estudio con el propósito de cuantificar la heredabilidad de la DMO y el tamaño óseo de una población homogénea para evaluar el impacto de los factores ambientales sobre la estimación de

h^2 de 3,320 individuos del sur de China de 1,019 familias. Se estudiaron factores de estilo de vida incluyendo consumo de calcio y fitoestrógenos, ejercicio, tabaquismo y alcohol. El análisis se estratificó por sexo y todos los modelos incluyeron las siguientes variables: edad, estatura, peso, ingesta de calcio e isoflavonas, actividad física con pesas, fumar, beber y para las mujeres: edad de la menarquía y menopausia. La heredabilidad de la DMO ajustada para la edad, peso y estatura en las mujeres osciló entre 63-71% y en los varones entre 74-79%; para el tamaño óseo la h^2 fue de 44-64% para las mujeres y para los varones de 32-86%. Los autores concluyeron que existen diferencias con respecto al sexo sobre el grado de h^2 de la DMO y el tamaño óseo en sitios esqueléticos específicos. Sin embargo hay que tomar en cuenta que este estudio fue efectuado en familias nucleares.

Yang *et al.* (2006) investigaron las correlaciones entre la DMO de la columna vertebral, la cadera y la porción distal del radio así como el grado de factores genéticos y del medio ambiente compartidos, entre mujeres y hombres por separado. Los autores efectuaron análisis bivariados de composición de la varianza en 2,667 mujeres y 1,822 hombres de 512 pedigris caucásicos. Los autores encontraron que las correlaciones genéticas de la DMO a nivel de la columna vertebral, la cadera y el radio, fueron mayores que las correlaciones del medio ambiente, con rangos entre r 0.590 a 0.738 en mujeres y de r 0.583 a 0.733 en hombres. Este es el primer estudio que determina correlaciones genéticas y del medio ambiente en hombres y mujeres por separado. Los resultados sugieren que las correlaciones fenotípicas de la DMO en los tres diferentes sitios estudiados tienen un mayor componente genético que del medio ambiente.

Brown *et al.* (2005), identificaron los determinantes genéticos de la osteoporosis y evaluaron y compararon las contribuciones genéticas de la DMO en 570 mujeres pre y post-menopáusicas de familias Amish. Se separaron por grupos de mujeres en premenopausia (318 mujeres de 20 a 56 años) y en postmenopausia (252 mujeres de 42 a 79 años). Encontraron que la variación total en la DMO fue mayor en las mujeres con

postmenopausia -en comparación con las mujeres en premenopausia. Los genes representaron el 58-88% de la variación total de la DMO de mujeres en premenopausia, en comparación con el 37-54% de la variación total de las mujeres en posmenopausia. La correlación genética en la cadera total difirió significativamente entre los dos grupos ($\rho_G = 0.81, p = 0.025$). El análisis de este estudio sugiere que la mayoría de los factores genéticos que ejercen influencia en la variación de la DMO son comunes tanto a mujeres pre como post menopáusicas.

Makovey *et al.* (2007) efectuaron un estudio longitudinal en gemelos australianos para estudiar la heredabilidad de la pérdida de hueso en mujeres en peri y postmenopausia. Cada gemelo estudiado tuvo una medición basal de DMO a nivel de la espina lumbar, las caderas y el antebrazo, así como una medición total por DXA, repitiéndose esta medición a los cinco años. Los resultados indicaron que los índices de heredabilidad para la delta de la DMO fueron 0.38, 0.49, y 0.44 para la espina lumbar, para el antebrazo y para el cuerpo total respectivamente. El efecto genético sobre la delta de la DMO a nivel del sitio de la cadera no fue significativo. Los autores concluyeron que aunque los efectos genéticos de la pérdida de hueso con la edad son menos pronunciados que en el pico de la masa ósea, aún influyen en aproximadamente el 40% de la variación individual de la pérdida de hueso en la región lumbar del antebrazo y el cuerpo total en mujeres peri y postmenopáusicas. Estos hallazgos son relevantes cuando se efectúan estudios para identificar genes que están involucrados en la regulación de la pérdida de hueso.

Walker, Babbar, Opotowsky, McMahon, Liu y Bilezikian (2007), estudiaron los factores determinantes de la masa ósea en Chino-americanas con el fin de identificar los factores de riesgo para una masa ósea baja y entender cómo la inmigración puede afectar la densidad ósea en esta población. Dentro de su estudio examinaron a 359 mujeres chino-estadounidenses de 20 a 90 años de edad con sus predictores de DMO como la edad, peso, estatura, edad de menarquía, edad de inicio de la menopausia, edad de

inmigración, años viviendo en EE.UU., número de embarazos, uso de anticonceptivos orales, antecedentes familiares de osteoporosis, historia familiar, fractura de cadera, ingesta diaria de calcio, ejercicio, consumo de alcohol y tabaco.

Encontraron que en las mujeres en premenopausia, el peso es el predictor más fuerte de la DMO, lo que representa el 10.5% de la varianza en la columna lumbar, el 15.2% en la cadera total y 16.6% en el cuello femoral. Otro hallazgo de este estudio fue que el ejercicio es también un predictor positivo de la DMO (1.4% en columna, 2.8% en cadera y un 1.6% en fémur), mientras que la historia familiar de osteoporosis (1.4% en cadera) y la edad (3.7% fémur) fueron predictores negativos. Entre las mujeres en posmenopausia, un aumento en la DMO en la región lumbar y de la cadera se asoció con un mayor peso y edad de migración. El peso representó el 16.4% de la varianza en la lumbar y el 19.8% en la cadera y la edad de inmigración representó el 3.1% de la varianza en la lumbar y el 4.1% en la cadera. El análisis estadístico utilizado fue en base a regresión múltiple con técnica *stepwise*. Los resultados de este estudio proporcionaron nuevos caminos para determinar factores de riesgo para una DMO disminuida en esta población específica de mujeres.

Willing *et al.* (1998) examinaron la asociación de la DMO y su modificación en un período de tres años, con polimorfismos del receptor de estrógenos y el receptor de vitamina D, así como genes de osteocalcina en mujeres pre y perimenopáusicas. Los individuos estudiados forman parte del *Michigan Bone Health Study*, que es un estudio poblacional y longitudinal sobre la DMO. Los genotipos del receptor de estrógenos fueron significativamente predictivos de los niveles de DMO y de la espina lumbar ($p < .05$). No se encontró asociación alguna entre el polimorfismo del receptor de vitamina D con la DMO o ninguna de las mediciones séricas relacionadas con la fisiología ósea en todas las 372 mujeres estudiadas. Los resultados sugieren que las variaciones genéticas en el locus del receptor de estrógenos ejerce influencia en

mantener el pico de masa ósea en mujeres jóvenes que probablemente de lugar a que algunas de estas mujeres sean más susceptibles a osteoporosis que las demás.

Lazcano-Ponce *et al.* (2009), estudiaron la correlación de la DMO entre sitios anatómicos en abuelas, madres, hijas y nietas mexicanas. Los investigadores pudieron efectuar análisis paridos en 591 diadas madre-hija, incluyendo abuelas para crear triadas nucleares. Encontraron que la relación de la DMO entre madres y abuelas fue muy elevado para las caderas (0.39), utilizando modelos predictivos para la DMO de la cadera entre madres, abuelas y nietas, encontraron que la densidad ósea de la cadera de las abuelas es un predictor de DMO en madres con una β de 0.46 ($p = 0.001$, IC 95% 0.19-0.73). También encontraron que un predictor de la DMO de la espina lumbar de la nietas, es la DMO de la espina lumbar de las madres (β 0.30, IC 95% 0.07-0.53). Concluyeron que las hijas cuyas madres tienen una DMO baja para su edad tienden a desarrollar la misma condición.

Síntesis de la literatura sobre gen-ambiente. Los estudios indican que los factores genéticos representan 50 al 85% de la predisposición de la disminución de la DMO (Hsu *et al.*, 2010). Los avances en la definición de la base genética de la osteoporosis han demostrado ser una tarea compleja.

Se explica del 6 al 24% la variación del fenotipo DMO por covariables como la edad, género, menopausia e IMC. Los genes representan el 58-88% de la variación total de la DMO en mujeres en premenopausia en comparación con el 37-54% de la variación total de la DMO de las mujeres en postmenopausia.

La heredabilidad de la DMO en mujeres es del 63 al 71% y para el tamaño óseo es de 44-64%. En mujeres el peso es el predictor más fuerte de la DMO y el ejercicio es un predictor positivo. La DMO del cuello femoral así como lumbar disminuye significativamente con la edad en mujeres.

Fenotipos intermedios: composición corporal y biomarcadores metabólicos.

En este apartado se presenta la evidencia más relevante sobre los fenotipos intermedios de la composición corporal y el metabolismo del tejido adiposo, incluyendo biomarcadores metabólicos relacionados con el eje insulino-glucosa, que se han correlacionado con la variación de la DMO y que han establecido relaciones biológicas, clínicas y epidemiológicas entre el hueso y el tejido adiposo.

Greco *et al.* (2010), evaluaron la DMO en 291 mujeres y 107 hombres con promedio de edad de 44 años que cursaban obesidad y sobrepeso. Encontraron que un 37% ($n = 146$) de esta población mostró una DMO más baja en el área lumbar: 33% ($n = 98$) de las mujeres mostraron un $T\text{-score}$ -1.84 ± 0.71 , y 45% ($n = 48$) de los hombres mostraron un $T\text{-score}$ -1.88 ± 0.64 , cuando la población fue dividida en subgrupos basados en diferentes IMC. Se observó que en el grupo de sobrepeso ($25 < \text{IMC} < 29.9$) fue neutral o de protección para la DMO, mientras que en el de obesidad ($\text{IMC} > 30$) se asoció con una masa ósea disminuida, compatible con el diagnóstico de osteoporosis. Estos investigadores concluyeron que la obesidad no debe de ser considerada como protectora de osteoporosis en ambos géneros.

Andreoli *et al.* (2011), analizaron la relación entre el IMC, la masa libre de grasa y la DMO en 6,249 mujeres italianas cuyas edades fluctuaron entre 30 y 80 años con un IMC de sobrepeso, encontrando que según el peso corporal y el IMC, hay un incremento en la obesidad con la edad, así como una disminución de la masa magra, especialmente en mujeres mayores de 50 años ($p < 0.001$). El porcentaje de las mujeres con osteopenia fue del 43.0 y 16.7% fue de osteoporosis. Este estudio estableció que la obesidad disminuye significativamente el riesgo de osteoporosis pero no disminuye el riesgo de osteopenia. Sugieren que la masa grasa y la masa libre de grasa puede influenciar la masa ósea, modulada por la cantidad absoluta y proporcional a la masa corporal total.

Zilickens *et al.* (2009), examinaron la relación entre la DMO y el IMC, la adiponectina y la insulina en 2,631 participantes con sobrepeso del suroeste de Holanda (1467 mujeres y 1164 hombres) con un promedio de edad entre 47-48 años. Se pudo

establecer que existe una asociación positiva entre la distribución androide del tejido adiposo y la DMO, ya que los parámetros de distribución de la grasa se correlacionaron significativamente con la DMO y el contenido mineral óseo en varios sitios ($r > 0.19$ en mujeres y 0.12 en hombres). Los niveles elevados de leptina e insulina no tuvieron una correlación significativa. Los autores concluyeron que la asociación encontrada es deletérea para el recambio óseo mineral y la calidad del hueso.

Kim, Shin, Lee, Im y Lee (2010), estudiaron a 906 mujeres coreanas posmenopáusicas con edades entre 60 y 79 años de edad y estado nutricional normal. En sus resultados encontraron después de ajustar por edad, tabaquismo, consumo de alcohol, la ingesta total de calcio y consumo total de energía, que la circunferencia de la cintura se relacionó negativamente con la DMO en todos los sitios (DMO lumbar $p = 0.037$, todos los sitios de la DMO del fémur $p < 0.001$), mientras que el peso corporal se relacionó positivamente con la DMO en todos los mismos sitios ($p < 0.001$). El porcentaje de grasa corporal y la circunferencia de la cintura fueron mucho mayores en el grupo de fracturas ($p = 0.0383$) que el de sin fractura ($p = 0.082$). Los niveles séricos de glucosa se correlacionaron positivamente a la DMO lumbar ($p = 0.016$), cuello femoral ($p = 0.0335$) y trocánter femoral ($p = 0.0082$).

Los autores concluyeron que una acumulación excesiva de grasa corporal y una circunferencia de cintura aumentada se relacionan con una baja DMO, algunos componentes del síndrome metabólico fueron relacionados a la DMO y a fracturas vertebrales.

Samra, Baba, Torbay, Dib y Fuleihan (2005), estudiaron a 48 mujeres con obesidad con menstruaciones normales (edad promedio de 31 años), IMC 35.7 kg/m^2 , para determinar el impacto de la leptina y la insulina en el metabolismo óseo. Se obtuvieron mediciones de antropometría, composición corporal, DMO, leptina, insulina, testosterona, IFG-1 y hormonas calciotrópicas. Estas mujeres fueron divididas en resistentes a la insulina ($n = 28$) e insulino-sensibles ($n = 20$). En el grupo resistente a la

insulina, la masa grasa (pero no la masa magra), la leptina, insulina, testosterona y los niveles de *IGF-1* se correlacionaron positivamente con la DMO de la cadera y con la DMO total. De lo contrario, en el grupo insulino-sensible, la masa magra (pero no la masa grasa) se correlacionó positivamente con el contenido óseo mineral total y de la cadera. Los autores concluyeron que existe una dicotomía en el impacto de la composición corporal, la insulina y la leptina sobre el metabolismo óseo en individuos con obesidad. Esta investigación también parece indicar que la interacción entre el sistema endócrino relacionado con la grasa, el páncreas y el hueso es modulado por el efecto protector de la insulina y la leptina sobre el esqueleto.

Sherk *et al.* (2011), investigaron la relación entre la distribución de grasa, los niveles de leptina y la DMO en 73 mujeres caucásicas, divididas en 2 grupos: premenopausia (18-30 años, $n = 30$) y postmenopausia (55-75 años, $n = 43$). Encontraron que las mujeres mayores de 55 años tenían mayor cantidad de masa grasa ($p < 0.05$) y niveles más altos de leptina en un 35% y valores menores de DMO de cadera ($p < 0.05$). La edad fue relacionada negativamente ($r = -0.29$, $p < 0.05$) con la leptina y la proporción de grasa troncal. Este estudio pudo demostrar que los incrementos en el contenido de grasa corporal, no la menopausia *per se*, contribuyeron a niveles más elevados de leptina en la mujeres de mayor edad, determinando también que la relación y la DMO parece ser dependiente de la edad.

Filip y Raszewski (2009), estudiaron 80 mujeres caucásicas con obesidad, cuya edad promedio fue de 59 años. El objetivo de este estudio fue determinar asociaciones entre leptina, testosterona, dehidroepiandrosterona, SHBG, ácido α -ketoglutarico, DMO y marcadores de recambio óseo mineral en estas mujeres. Estas asociaciones fueron evaluadas a través de análisis de regresión múltiple ajustando los fenotipos con confusores como fueron la edad, año de inicio de la menopausia, la estatura y el peso. Los investigadores encontraron que la DMO del cuello femoral se correlacionó positivamente con el peso ($r = 0.52$; $p < 0.000001$), el IMC ($r = 0.48$; $p < 0.000006$), la

circunferencia de cadera ($r = 0.48$; $p < 0.00006$) y cintura ($r = 0.45$, $p < 0.00002$). No se encontró asociación con DMO y niveles de leptina. En el grupo de estudio, los predictores significativos de la DMO de L2-4 fueron IMC ($\beta = 0.35$, $p < 0.01$), testosterona ($\beta = 0.27$; $p < 0.05$) y osteocalcina ($\beta = 0.22$; $p < 0.05$) ($R^2 = 0.23$). Los autores concluyeron que la variable endócrina principal predictiva de DMO en la columna lumbar en estas mujeres en postmenopausia con obesidad, fue la testosterona.

Hipmair *et al.* (2010), estudiaron 44 pacientes caucásicos con diagnóstico de osteoporosis, 32 eran mujeres con sobrepeso y en postmenopausia, con un promedio de edad de 71 años. Reportaron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de leptina ajustadas por edad e IMC. Se encontró una correlación positiva ($p < 0.05$) con marcadores de resorción ósea, pero no con osteocalcina. Los autores indicaron que el efecto neto de la leptina circulante puede causar pérdida de hueso y se correlaciona significativamente con un recambio incrementado de marcadores óseos minerales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Síntesis de literatura de fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos. La obesidad, considerada como un exceso de grasa y la DMO están íntimamente relacionadas entre sí. La revisión de la literatura refiere que la obesidad no debe de ser considerada como protectora de osteoporosis en ambos géneros. Se ha documentado que la presencia de obesidad disminuye significativamente el riesgo de osteoporosis, pero no disminuye el riesgo de osteopenia. La masa grasa y la masa libre de grasa ejercen influencia en la masa ósea, modulada por la cantidad absoluta y proporcional a la masa corporal total. Existe una asociación positiva entre la distribución androide del tejido adiposo y la DMO.

La composición corporal, la insulina y la leptina influyen sobre el metabolismo óseo en individuos con obesidad. La interacción entre el sistema endócrino relacionado con la grasa, el páncreas y el hueso es modulado por el efecto protector de la insulina y la leptina sobre el esqueleto. Se reportó que los incrementos en el contenido de grasa

corporal, no la menopausia *per se*, contribuyeron a niveles más elevados de leptina en la mujeres de mayor edad.

La amplia gama de estudios descritos con anterioridad, denota la fuerte correlación de productos proteicos de genes específicos (biomarcadores circulantes) que se encuentran involucrados en la conversación cruzada entre el tejido adiposo, hueso y páncreas, implicando una influencia simultánea en la regulación de la glucosa, el balance energético y el recambio óseo mineral. Tales biomarcadores, considerados fenotipos intermedios, son en realidad el producto proteico codificado de la acción del gen. Es válido especular con evidencia basada en esta literatura, que cualquier polimorfismo o variante alélica combinada con una interacción con las conductas de riesgo generadas por el ambiente, podrían dar lugar a alteraciones fisiológicas en un individuo dado. Lo anterior denota la importancia categórica de los fenotipos intermedios.

Conductas de riesgo: alimentación y actividad física.

En este apartado se presenta la evidencia de las conductas de riesgo (principalmente alimentación y ejercicio) que tienen una influencia en la DMO en humanos.

Gerend, Erchull, Aiken y Maner (2006), evaluaron la percepción de riesgo de osteoporosis e identificaron los factores que subyacen a sus percepciones en una muestra de 358 mujeres de 40-86 años de edad. Encontraron que en promedio, las participantes creían que eran menos propensas a desarrollar osteoporosis que otras mujeres de su edad. En general, el 63% de las mujeres percibieron menor riesgo que otras mujeres de su misma edad, y sólo el 16% percibió un riesgo más alto. Al explicar su riesgo, las mujeres mencionan más los factores que disminuyen el riesgo, que los factores que lo aumentan.

Las mujeres calificaron como riesgo bajo al riesgo atribuido principalmente a sus propios comportamientos preventivos (por ejemplo, el consumo de calcio, hacer

ejercicio), mientras que las mujeres que calificaron su riesgo más alto lo atribuyen principalmente a su historia familiar. Las acciones personales para el aumento de riesgo y la disminución de riesgo, los factores heredofamiliares y factores fisiológicos, representaron el 53% de la variación en la percepción del riesgo de osteoporosis. Sin embargo, sólo la mitad y un tercio de todas las mujeres, mencionaron el consumo de calcio y ejercicio, respectivamente, como factores de protección empleados para reducir el riesgo de osteoporosis.

Hsieh, Wang, McCubbin, Zhang y Inouye (2008), estudiaron en 243 hombres y mujeres de Taiwán mayores de 18 años las relaciones entre la edad, años de educación, el conocimiento de la osteoporosis, la autoeficacia para el ejercicio, la autoeficacia para la ingesta de calcio, el apoyo social y el capital social, para predecir un modelo los factores que influyen en los comportamientos preventivos osteoporosis. Encontraron que el 15% del total de la variación en la autoeficacia para el ejercicio correspondió al conocimiento de la osteoporosis ($\beta = 0.12$), el 16% del total de la variación en la ingesta de calcio se explica por la edad ($\beta = -0.18$) y la autoeficacia para la ingesta de calcio ($\beta = 0.34$). El 25% de la varianza total en el ejercicio se registró por el capital social ($\beta = 0.14$) y la autoeficacia para realizarlo ($\beta = 0.44$). La edad, los años de educación, el conocimiento de la osteoporosis, la autoeficacia y el apoyo social, pueden influenciar a las personas en sus conductas preventivas de osteoporosis. Los autores consideraron a la autoeficacia como el mejor predictor de la participación de los comportamientos de prevención de osteoporosis que las otras variables, ya que afecta directamente el consumo de calcio y la realización del ejercicio.

Kim, Lim y Kim (2008), investigaron la idoneidad de la nutrición en la salud del sistema esquelético y la reducción de pérdida ósea después de la menopausia, en 134 mujeres de Corea del Sur con osteoporosis y 137 sin osteoporosis, entre las edades de 52 y 68 años. La *OR* para la osteoporosis fue de 1.47 (*IC* del 95% : 1.03 -2.05) para la proteína total, 1.62 (*IC* del 95%: 0.51 – 3.92) para la proteína animal y 2.98 (*IC* del

95%: 1.42 – 4.23) para el sodio. La *OR* para la osteoporosis en el tercil superior fueron: 0.42 (*IC* del 95%: 0.23 – 0.83) de proteína vegetal, 0.72 (*IC* del 95%: 0.51 -0.90) para el Calcio y 0.65 (*IC* del 95%: 0.49 - 0.88) para el hierro, en relación con el tercil más bajo respectivo. Los autores concluyeron que el entender las relaciones entre nutrientes, puede ser un paso importante hacia la identificación de los factores dietéticos vinculados con la prevención de pérdida de hueso relacionada a la edad, especialmente en mujeres en postmenopausia.

Laslett, Lynch, Sullivan y McNeil (2011), efectuaron cursos de educación sobre la osteoporosis en 146 participantes de Australia con edad > 50 años, encontrando que el conocimiento de la osteoporosis y el consumo de calcio de los alimentos (% del *RDI*) se incrementó desde el inicio hasta tres meses ($p < 0.01$). No hallaron diferencias de la autoeficacia en la actividad física, el consumo de calcio o el ejercicio. Los autores concluyeron que un curso de educación en osteoporosis mejora el conocimiento sobre esta patología y a la ingesta de calcio después de 3 meses.

En años recientes se ha prestado mucha atención en la ingesta dietética de calcio y en la ingesta proteica. Se ha postulado que los efectos anabólicos de la proteína podrían ser maximizados por una ingesta elevada de calcio. La evidencia, favoreciendo esta teoría fue del *Nurses's Health Study*, Feskanich *et al.* (1996) que encontraron que mujeres con una ingesta de proteína elevada (> 95 gramos por día) y una ingesta elevada de calcio (> 827 mg por día), tuvieron un riesgo menor de fracturas que mujeres que estaban ingiriendo una dieta alta en proteínas pero baja en calcio dietético (< 531 mg por día).

Muchos estudios han sugerido que ciertos segmentos de la población se benefician con un incremento en la ingesta proteica con respecto a la salud ósea. Schurch *et al.* (1998) en un experimento de suplementación proteica de doble ciego en pacientes suizos con fracturas de cadera (37 mujeres y 4 hombres) que tenían una ingesta promedio basal de 45 gramos de proteína al día (15.2 *DE*), randomizaron a los

participantes y ofrecieron un suplemento proteico versus un placebo que contenía maltodextrina. Después de 6 meses de la suplementación se encontró en este grupo niveles más elevados de factor de crecimiento semejante a la insulina (*IGF-1*), y una reducción en la pérdida del hueso femoral proximal comparado con el grupo placebo. Lo más relevante fue que la estancia hospitalaria se redujo a 21 días en el grupo suplementado con proteínas.

Zerwekh *et al.* (1998) documentaron los efectos deletéreos de una conducta de riesgo sedentaria sobre la reducción en la DMO. Estos investigadores reportaron reducciones en la DMO de 1 a 4% en la espina lumbar, en el cuello femoral y en el trocánter mayor en individuos de ambos sexos sanos después de 12 semanas de estar postrados en cama. Hallazgos similares fueron reportados por Zwart *et al.* (2007) en grupos de gemelos de ambos sexos. Estos estudios sugieren que una conducta sedentaria da lugar a un incremento en la reabsorción ósea sin cambios concomitantes en la formación ósea, dando lugar a una reducción en el contenido mineral óseo (CMO) y un riesgo incrementado de osteoporosis.

Síntesis de la literatura sobre conductas de riesgo. Los factores ambientales aumentan el riesgo de comportamientos poco saludables que conducen a la osteoporosis en la población. Por otra parte, los factores genéticos influyen en la susceptibilidad de un individuo a desarrollar alteraciones fisiológicas al interactuar con conductas de riesgo poco saludables en combinación con un determinado entorno social.

En la osteoporosis se sustentan los siguientes preceptos: en mujeres, la edad, años de educación, el aprender acerca de esta patología, la autoeficacia y el apoyo social, influyen positivamente en la práctica de conductas preventivas como el consumo de calcio y la realización de ejercicio; una alimentación para mejorar la salud ósea y evitar en lo posible la pérdida de hueso en mujeres en postmenopausia, implica la ingesta de macronutrientes idóneos como sería la ingesta proteica para mejorar la salud del sistema esquelético.

Existe una relación dosis-respuesta entre la actividad física actual y el riesgo de osteoporosis: a mayor cantidad de actividad física, menor es el riesgo; el desarrollo de la osteoporosis en mujeres de edad se ve afectado por la menopausia y el envejecimiento; el cambio de la DMO del cuello femoral se asocia con el consumo de suplementos de calcio y actividad física; el aumento en el conocimiento de la osteoporosis a través de estrategias educativas y la ingesta de calcio de los alimentos, es eficaz para prevenir el desarrollo de la enfermedad.

Los cambios de comportamiento son importantes para la prevención de osteoporosis, realizando pruebas de densidad ósea como parte de las intervenciones de detección de riesgo para este tipo de enfermedad, además nos aporta evidencia de que la retroalimentación individualizada del riesgo de fractura puede mejorar el consumo de calcio, la actividad física y lo más importante, la DMO en poblaciones más jóvenes.

Definiciones operacionales

Herencia. Es el legado del código genético que se transmite de padres a hijos. Fue evaluado a través del cuestionario de datos clínicos.

Variables sociodemográficas. Variables que determinan las diferentes interacciones y estilos de vida de un población, que pueden explicar la presencia de factores involucrados en diferentes enfermedades, como el sexo, edad, la educación. Fue evaluado a través de cuestionario de datos clínicos.

Composición corporal. Es el estudio del cuerpo humano, que puede ser subdividido en varios componentes. Se midió por antropometría y densitometría dual de rayos X (DXA).

Índice de masa corporal (IMC). Es una medida de asociación entre el peso (kilogramos) y la estatura (metros elevada el cuadrado) de un individuo, conocida como índice de Quetelet (m/Kg^2). Se expresó en grados normal, bajo peso, sobrepeso, obesidad I, II y III, según los puntos de corte de la OMS.

Circunferencia de cintura (CC). Es un indicador de la distribución del tejido

adiposo superior o abdominal, medido en centímetros.

Masa grasa. Cantidad de grasa subcutánea que se expresó en Kg como medida absoluta.

Masa magra. Cantidad de masa libre de grasa que se expresó en Kg como medida absoluta.

Porcentaje de grasa. Valor proporcional de la cantidad de grasa corporal, según el criterio de Lohman arriba del 32%, el cual se considera de riesgo de enfermedades asociados con la obesidad.

Biomarcadores metabólicos. Insulina, glucosa, leptina, TNF α , y osteocalcina, se consideró los intervalos de referencia reportados en los kits de prueba para uso exclusivo de investigación.

Insulina. Hormona glucoreguladora que se expresó en μ IU/mL.

Glucosa. Es una molécula del grupo de los monosacáridos, fuente primaria de síntesis de energía para la mayoría de las células del cuerpo, que se expresó en mg/dL.

Leptina. Es una hormona liporeguladora segregada principalmente en el tejido adiposo, que se expresó en pg/mL.

TNF α . es una proteína transmembrana que circula a concentraciones bajas, con concentraciones en humanos de pg/mL.

Osteocalcina (marcador de formación ósea). Es la proteína no colágena más abundante de la matriz extracelular ósea, sintetizada por los osteoblastos maduros, odontoblastos y condrocitos, expresada en ng/mL.

Conductas de alimentación. Se evaluaron a través del cuestionario de frecuencia de consumo alimentario, las cantidades de energía (Kcal), proteínas (g), calcio (mg) y vitamina D (mcg). Fue evaluado el consumo a través de una frecuencia alimentaria de siete días validada por el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán y el software Nutrikcal de acuerdo a las IDR para población mexicana.

Actividad física. Fue evaluado a través de METS (*Metabolic Equivalent of Task*) utilizando el consumo de oxígeno ajustado y absoluto en ml/min (VO^2) así como el gasto metabólico en reposo (Kcal), con el equipo de calorimetría indirecta MedGem y cuestionario de datos clínicos que incluyó hábitos de ejercicio.

Densidad mineral ósea. Medida de cantidad de minerales (calcio y fósforo) que contiene cierto volumen de hueso (g/cm^2). Fue evaluada por densitometría dual de rayos X (DXA).

Objetivo general

Determinar la variación esperada con respecto a la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres adultas sanas, asociándola por fenotipos intermedios determinados por mediciones de la composición corporal y biomarcadores metabólicos que corresponden a la fisiología ósea (recambio óseo mineral determinado por osteocalcina), el eje insulino-glucosa y el metabolismo del tejido adiposo, para correlacionarlos con conductas de riesgo (alimentación y actividad física), y los antecedentes heredofamiliares que representan la interacción entre genes-medio ambiente.

Objetivos específicos.

1. Describir las variables sociodemográficas y de factores de riesgo conocidos por su influencia en el fenómeno de estudio, como tabaquismo, consumo de alcohol, número de embarazos, menarca, uso de anticonceptivos, fracturas previas, consumo de suplementos.
2. Describir la DMO; fenotipos intermedios: (a) composición corporal (IMC, circunferencia de cintura, masa magra, porcentaje de grasa corporal, masa grasa) (b) biomarcadores metabólicos (insulina, glucosa, leptina, $\text{TNF}\alpha$, osteocalcina); conductas de riesgo de alimentación (ingesta de energía, proteínas, calcio y Vitamina D) y actividad física (Mets).
3. Caracterizar a las participantes de acuerdo a sus antecedentes heredofamiliares de enfermedades crónicas y su clasificación de fenotipos intermedios

(composición corporal y biomarcadores metabólicos) y de las conductas de riesgo de alimentación y actividad física.

4. Determinar la influencia de los antecedentes heredofamiliares de enfermedades crónicas sobre los fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos.
5. Determinar la influencia de los fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos sobre las conductas de riesgo de alimentación y actividad física.
6. Determinar la influencia de las conductas de riesgo de alimentación y actividad física sobre la DMO.
7. Explicar la variación esperada de la DMO en función de conductas de riesgo de alimentación y actividad física, fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos, y antecedentes heredofamiliares de enfermedad crónica.

Capítulo II

Metodología

Este capítulo describe el diseño metodológico del estudio que incluye la población, reclutamiento y selección de mujeres participantes. Incluye instrumentos y procedimientos para la recolección de datos, criterios de inclusión y exclusión, plan de análisis estadísticos y consideraciones éticas y de bioseguridad.

Diseño

El diseño del estudio fue descriptivo, transversal y correlacional (Polit & Hungler, 2012). Este diseño es apropiado por el tipo de objetivos planteados, para observar y describir el comportamiento del fenómeno estudiado en un momento determinado y explicar la asociación que puede existir entre dos o más variables, sin llegar a comprobar causalidad entre ellos.

Población, muestreo y muestra

La población de interés la constituyó mujeres aparentemente sanas entre 18 y 45 años. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia. El tamaño de la muestra ($n=75$) se calculó con el programa de *nQuery Advisor V4.0* (Hodges & Pihlstrom, 1998), con un poder del 80%, nivel de significancia de .05, tamaño de efecto de .40.

El reclutamiento se efectuó en instituciones de educación superior por invitación en cartel y en población abierta a través de la red social *Facebook*, con la publicación de un cartel electrónico en grupos específicos de población.

Criterios de inclusión

Participaron mujeres que manifestaron no estar enfermas, en premenopausia con ciclos menstruales regulares, que no presentaran signos o síntomas de enfermedades agudas (gripas o infecciones, por interrogatorio directo previo a los procedimientos del protocolo), y que no estuvieran consumiendo medicamentos como antibiótico o antiinflamatorio.

Criterios de exclusión

(a) Mujeres que cursaran con infecciones agudas al momento de la toma de datos y muestras, (b) enfermedad crónica bajo supervisión médica como síndrome de ovario poliquístico, hipertensión arterial, enfermedad tiroidea, diabetes. (c) mujeres embarazadas, lactantes, que hubieran dado a luz durante el año previo a la entrevista, con histerectomía, en terapia de reemplazo hormonal. (d) mujeres con diagnóstico de osteopenia o enfermedades óseas.

Estos datos se verificaron por interrogatorio directo y por medio de las habilidades clínicas del profesional de la salud a cargo de este proceso.

Mediciones e instrumentos

Las mediciones fueron de tipo antropométrico, composición corporal, biomarcadores metabólicos e instrumentos de lápiz y papel.

Mediciones antropométricas, composición corporal y densidad ósea.

Índice de masa corporal. Es una medida de asociación entre el peso en kilogramos y la estatura en metros elevada al cuadrado (Kg/m^2).

Estatura. Esta medición se hizo siguiendo procedimientos estandarizados colocando al participante de espalda hacia la pared completamente erguida, con la cabeza, omóplatos y glúteos en contacto con el estadímetro, sin calzado y con los talones juntos. Mientras que el participante se mantiene completamente erguido, se colocó el dispositivo de medición horizontal hacia la porción más alta de la cabeza, se presiona el cabello, se mide y se redondeó el resultado al siguiente medio centímetro. La técnica se describe en el Apéndice B; se utilizó un estadímetro de la Marca Seca modelo 274 con una capacidad de medida mínima de 60 a 220 cm y precisión de 0.1 cm.

Peso. La medición se hizo a través de un procedimiento estandarizado cotejando que la báscula estuviera en cero, y solicitando al participante subirse en el centro de la báscula sin apoyo y con su peso distribuido equitativamente en ambos pies; el equipo que se utilizó es la báscula electrónica marca SECA modelo 874, considerando su

monitoreo para la calibración correspondiente. El participante estuvo en ayuno de 8 horas y con vestidura mínima.

El punto de corte para la relación de peso y talla (IMC) según la Organización Mundial de la Salud ([OMS], 2008), de 18.50- 24.99 Kg/m² es considerado un rango normal, de 25- 29.9 Kg/m² corresponde al sobrepeso, de 30-34.9 Kg/m² a obesidad grado uno, de 35-39.9 Kg/m² corresponde a obesidad grado dos, y para la obesidad extrema o mórbida le corresponde un IMC mayor o igual a 40 kg/m² (Heymsfield, Lohman, Wang & Going, 2007).

Circunferencia de cintura. Para la medición de perímetros se utilizaron métodos estandarizados, donde el perímetro se tomó en el nivel más estrecho, entre el borde del costal inferior y la cresta iliaca con una cinta de acero flexible de una longitud mínima de 1.5 m de largo, calibrada en cm con gradación milimétrica de marca Lufkin. Un exceso de grasa visceral (>88 cm de circunferencia de cintura en mujeres) es conocido como obesidad central y se vincula con el desarrollo de la diabetes tipo 2, dislipidemias y las enfermedades cardiovasculares (National Cholesterol Education Program [NCEP III], 2001).

Composición Corporal: masa grasa, masa magra y porcentaje de grasa. La composición corporal se midió por densitometría dual de rayos X (DXA), con el software *Encore* 11.4, se reportaron las estimaciones de masa magra (Kg), masa grasa (Kg), porcentaje de grasa e IMC (Kg/m²). Los puntos de corte que se utilizaron para porcentaje de grasa son <28% aceptable, del 28-32% sobrepeso y >32% Obesidad (Heymsfield, *et al.*, 2007).

Densidad mineral ósea. Se midió por DXA: cuerpo total, y regional en columna lumbar (L1-L4), fémur proximal derecho (cadera total, cuello femoral, trocánter) y antebrazo derecho. Con el DXA las mediciones se realizaron una sola vez con el Lunar Prodigy Advance (GE Lunar Radiation Corp, Madison, WI). La duración de esta medición fue de 15 minutos aproximadamente, colocando a la participante en posición

de decúbito supino (exploración anteroposterior). El software Encore 11.4 reportó la DMO en g/cm^2 y la CMO en gramos. Los resultados de densidad ósea fueron expresados como puntuaciones estandarizadas de T y Z, los cuales son utilizados clínicamente para predecir riesgo de fracturas.

La puntuación T es una medida de la desviación de la población media esperada de la masa ósea adulta joven (30 años). Para el diagnóstico de osteopenia (masa ósea baja) se utilizó el punto de corte de la OMS (1994) entre 1 y 2.5 DE por debajo del valor promedio de la población joven normal (T-score <-1 y >-2.5 DE). Todos los datos del DXA se expresaron como media \pm desviación estándar (DE). El término "osteopenia" se mantiene, pero se prefiere "masa ósea baja" o "densidad ósea baja". Las personas con baja masa ósea o baja densidad ósea, no están necesariamente en riesgo alto de fractura.

El diagnóstico de osteoporosis de la referencia internacional de la OMS es de un T-score de -2.5 o menor del cuello femoral. La referencia estándar de donde es calculado el T-score es en mujeres blancas, de 20 a 29 años, base de datos NHANES III. La osteoporosis puede ser diagnosticada en mujeres en postmenopausia y en hombres mayores de 50 años con el T-score de la espina lumbar, cadera total o cuello femoral de -2.5 o menor; y en ciertas circunstancias el radio 33%.

Los puntos de corte utilizando DXA central son Normal: DMO dentro \pm DS del Valor T. Osteopenia: DMO menor de -1 DS y mayor o igual de -2.5 DS del valor T. Osteoporosis: DMO menor de -2.5 DS del valor T (Kanis, [OMS], 1994).

El reporte de DMO en mujeres en premenopausia se prefiere el Z-score. Un Z-score de -2.0 o menor se define como "debajo lo esperado del rango de edad" y un Z-score arriba de -2.0 es "dentro de lo esperado para el rango de edad" (International Society for Clinical-Densitometry, 2013).

Biomarcadores metabólicos.

La determinación de biomarcadores incluyó: glucosa, insulina, $\text{TNF}\alpha$, leptina y osteocalcina. Para su determinación se extrajo muestra de tejido sanguíneo de 20 ml,

colocándose en 5 tubos para posteriormente conservarse en refrigeración y congelación. La extracción se realizó en el Laboratorio del Departamento de Endocrinología del Hospital Universitario, el cual cuenta con certificación del Consejo de Salud del propio hospital. Las participantes se presentaron con ocho horas de ayuno para la toma de muestra el día señalado por la responsable del estudio. Las técnicas empleadas y puntos de corte para cada biomarcador se especifican a continuación.

Glucosa e insulina. Examen de sangre a través de espectrofotometría (glucosa) y técnica de inmunoensayo (insulina) que suministra información del metabolismo del eje insulino-glucosa, obtenidos de plasma de muestras de sangre total colectada de las participantes del protocolo en ayuno. La glucosa fue determinada por el método de glucosa oxidasa por espectrofotómetro y la insulina por la técnica de inmunoensayo en el Sistema Luminex-100. Un nivel entre 70 y menor a 100 miligramos se considera normal, nivel de 100 a 125 mg/dL significa una alteración de la glucosa en ayunas, denominada prediabetes. Un nivel de 126 mg/dL o mayor es diagnóstico de diabetes (Asociación Americana de Diabetes [ADA], 2010). El punto de corte de insulina es de 15 uU/ml. (Lee, Okumura, Davis, Herman & Gurney, 2006).

TNF α y leptina. Examen de sangre que utiliza la técnica de inmunoensayo con el sistema Luminex-100 a través de una plataforma multiplexada XY (Luminex®) con microesferas de calibración para el reporte de las lecturas con el software MilliPlex™ de bandas magnéticas para obtener las concentraciones plasmáticas de TNF α y leptina. La leptina representa el principal aspecto biológico y metabólico de disfunción o función apropiada del adipocito. TNF α elevados representa la presencia de inflamación crónica subclínica deletérea. Sin puntos de corte para diagnóstico.

Osteocalcina. Examen de sangre que utiliza la técnica de ELISA a través de reactivos comerciales específicos disponibles. La osteocalcina es un marcador bioquímico representativo para la evaluación de la actividad de la formación ósea o actividad del osteoblasto asociado a la variación de la tasa de recambio óseo mineral, así

como el efecto fisiológico de regular el metabolismo de la energía y homeostasis de la glucosa. El rango normal de osteocalcina que se reporta con la técnica de ELISA es de 3.8-25.3 ng/mL en adultos sanos (26 a 58 años de edad), en mujeres en premenopausia (21-40 años) es de 5.4 a 15.2 ng/mL para uso de investigación.

Nivel de actividad física a través de calorimetría indirecta. Este estudio utilizó mediciones de actividad física a través de calorimetría indirecta, utilizando un instrumento aprobado por la FDA (MedGem), que mide el consumo de oxígeno (VO₂) y permite determinar el índice metabólico en reposo (IMR), a través de soplar aire por una boquilla plástica al ritmo normal de la respiración, con una duración de 10 minutos aproximadamente (Fields, Kearney & Copeland, 2006; St-Onge, Rubiano, Jones & Heymsfield, 2004).

Se utilizaron mediciones que representan la cantidad o intensidad de actividad física basadas en equivalentes metabólicos (o MET por sus siglas en inglés, *Metabolic Equivalent of Task*). Los MET son unidades empleadas de manera matemática que comparan el índice metabólico durante la actividad física, que equivale a la cantidad de oxígeno utilizada por el organismo durante el ejercicio, con el índice metabólico en reposo.

Se determinó el nivel de actividad física calculando los METs a través del índice metabólico en reposo (Kcal/día) y del consumo de oxígeno (ml/min) de los participantes. Se ha determinado que un MET equivale a 250 ml/min de consumo de oxígeno. Se considera que por cada mil ml de oxígeno se consume cinco kilocalorías (Kcal). Por lo tanto, se utilizó la fórmula para convertir METs a Kcals $(5 \times 250)/1000=1.25$ Kcal. Un MET es igual a 1.25 Kcal.

Con el índice metabólico en reposo (IMR) en Kcal/día, y conociendo el factor de actividad (FA) de las participantes (Apéndice E), se calculó matemáticamente las calorías totales por día de su actividad física, multiplicando el IMR X FA. El resultado indicó el gasto total de Kcal por día, que al sustraerlo del IMR, nos determina la Kcal

totales precisas de su actividad física diaria. Estas Kcal son convertidas posteriormente a METs por la fórmula $\text{Kcal de actividad física} / 1.25 / 100$, para obtener los METs de las participantes y la clasificación de su nivel de actividad física diaria (Royall *et al.*, 2008; WHO, 2010) (Apéndice F).

Instrumentos de lápiz y papel.

Cuestionario de datos clínicos. Este cuestionario se utilizó para conocer los datos sociodemográficos, antecedentes heredofamiliares y factores de riesgo conocidos por su influencia en el fenómeno de estudio, diseñado por la autora de la presente investigación. Se reportaron 17 preguntas a través de un interrogatorio, que permitieron describir y analizar los datos sociodemográficos, antecedentes heredofamiliares de enfermedad crónica y factores de riesgo de hábitos de ejercicio y estilo de vida. Se reportó para antecedentes heredofamiliares un reactivo de las cuatro enfermedades crónicas (obesidad, diabetes, osteoporosis, fracturas) para el padre y la madre. Un reactivo para fracturas previas, ocho reactivos para antecedentes gineco-obstétricos. Tres reactivos para ejercicio y cinco reactivos para hábitos de estilos de vida de riesgo como el consumo de alcohol, tabaquismo, y otros como el consumo de suplementos alimenticios.

Los datos sociodemográficos son variables que juegan un papel importante para determinar las diferentes interacciones y estilo de vida de una población, y son utilizadas para explicar la presencia y prevalencia de factores que pueden estar involucrados en diferentes enfermedades. Entre las más importantes cabe citar: el sexo, la edad, el nivel de estudios, la ocupación, estado civil y el número y edad de hijos (Lachman, 1998).

Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión (O'Donnell, 2008). La identificación de la presencia de los factores de riesgo mencionados en el cuestionario de datos clínicos, accedió a conocer más sobre las características y conductas de las mujeres participantes en este estudio.

Cuestionario de frecuencia de consumo. El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (Parra *et al.*, 1996), es un método semicuantitativo que permite obtener información del modelo de consumo habitual de energía y macronutrientes en poblaciones. Este método se emplea en estudios en los que se necesita identificar la ingesta de alimentos en el pasado remoto. Permite ordenar y agrupar los individuos de acuerdo con sus niveles relativos de la ingesta de nutrientes en gramos, miligramos y microgramos, y establecer comparaciones entre ingestas mayores y menores según la ingesta diaria recomendada (RDA). Es el método de elección de estudios epidemiológicos para enfermedades crónicas en virtud de que el periodo de estudio puede ubicarse en el tiempo de exposición a los factores de riesgo dietético e identificarlos, para establecer su asociación con la presencia de la enfermedad o susceptibilidad a desarrollarla.

El cuestionario de la frecuencia de consumo ha sido validado por el Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Fue estandarizado en 84 participantes mexicanos a través de un estudio transversal, encontrando una concordancia de *kappa* 0.6, y alta concordancia de *test-retest* ($r = 0.71, p < 0.001$) (López-Alvarenga, Triana-Carmona & González-Barranco, 2003).

El cuestionario se utilizó para determinar tipo, cantidad y frecuencia de consumo de alimentos en una semana. Se pide reporte sobre diez tipos de alimentos: 1. Lácteos, cuatro reactivos; 2. Quesos y embutidos, tres reactivos; 3. Huevo, un reactivo; 4. Carnes, cinco reactivos; 5. Frutas y verduras, dos reactivos; 6. Pan y cereales, siete reactivos; 7. Grasas, un reactivo; 8. Comida rápida, cinco reactivos; 9. Golosinas, un reactivo; 10. Bebidas, dos reactivos. Cada reactivo pide reporte sobre consumo semanal con escala de nunca, rara vez, 1-3 días y 4-7 días, complementados por el tamaño de la porción por día: tazas, rebanadas, piezas, trozos, cucharadas, vasos.

Este método permitió a conocer la ingesta habitual de calcio (mg), proteínas (g) y vitamina D (mcg), a través de la captura de la información en el software de Nutrikal®, dividiendo los resultados entre siete (por la frecuencia semanal) para obtener los valores absolutos según la ingesta diaria recomendada en una población normal (RDA) (Apéndice C).

Procedimientos de recolección de la información

La propuesta fue sometida a las Comisiones de Ética y Bioseguridad y Comisión de Investigación de la Facultad de Enfermería de la UANL, obteniendo su aprobación. Previo al reclutamiento se tramitó el permiso de las autoridades de las instituciones educativas y del Hospital Universitario.

Proceso de recolección.

Previo consentimiento informado de cada participante (Apéndice A), para el trabajo de recolección se citaron en el Hospital Universitario a las voluntarias a primera hora de la mañana para la toma de sangre en ayunas, que fue realizado por personal capacitado y en el laboratorio certificado del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario. Posteriormente se evaluó la antropometría, composición corporal y la densitometría ósea en el Laboratorio de Composición Corporal del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública de la FaSPyN, UANL, en ese mismo día.

A cada participante, al llegar al laboratorio, se le efectuaron mediciones de la circunferencia cintura en centímetros, medición de la estatura en metros, peso corporal en Kg para determinar su Índice de Masa Corporal (IMC, Kg/m^2), y la medición de su composición corporal (porcentaje de grasa, masa grasa Kg, Masa magra Kg) y densidad ósea por absorciometría dual de rayos X. Inmediatamente después a cada participante se le efectuó una medición de gasto energético por calorimetría indirecta mediante el aparato MedGem. En esa misma visita se le aplicó el cuestionario de datos clínicos, cuestionario de frecuencia de consumo alimentario, considerando un periodo de tiempo de aproximadamente dos horas para todos los procedimientos.

Análisis de datos

Para el análisis de los datos, se utilizó estadística descriptiva (medias, desviaciones estándar [*DE*], frecuencias y porcentajes), modelos lineales generales (MLG) y regresión lineal múltiple a través del software *SPSS V.22*.

El análisis de datos se realizó en base a los objetivos. Para el objetivo uno y dos se realizó análisis estadístico descriptivo de variables sociodemográficas, clínicas, ejercicio y hábitos, fenotipos intermedios, conductas de riesgo y DMO total y regional. Para el objetivo tres se categorizaron por puntos de corte de las variables de IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal, glucosa, insulina, osteocalcina, ingesta de calcio, proteínas y niveles de actividad física, así como diferencias de medias de fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos (*t-test*) según antecedentes heredofamiliares de los progenitores y correlaciones bivariadas de los antecedentes heredofamiliares, fenotipos intermedios de composición corporal (IMC, cintura, masa grasa, masa magra) y biomarcadores metabólicos (insulina, glucosa, TNF α , leptina, osteocalcina), conductas de riesgo de alimentación y actividad física (Mets).

Para el objetivo cuatro, cinco y seis, se realizaron análisis estadísticos a fin de evaluar la influencia de los antecedentes heredofamiliares sobre los fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos (marcadores bioquímicos que denotan la acción de los genes en la circulación), la influencia de los fenotipos intermedios (composición corporal y biomarcadores metabólicos) sobre las conductas de riesgo y la influencia de las conductas de riesgo sobre la DMO, se efectuaron MLG y regresión lineal múltiple, siguiendo la derivación del modelo de Rebbeck utilizado para esta investigación. El MLG es una generalización flexible de la regresión lineal ordinaria, relaciona la distribución aleatoria de la variable dependiente (la función de distribución) con la parte sistemática no aleatoria (o predictor lineal), y

permite desarrollar un algoritmo general para la estimación de máxima verosimilitud en todos los modelos.

Para el objetivo siete, se realizó un análisis en conjunto de las 13 variables independientes utilizadas para la regresión lineal múltiple con la variable dependiente: DMO (g/cm^2) y otro para la CMO (g).

Consideraciones éticas

El estudio se apejó estrictamente a lo estipulado en la Ley General de Salud en Materia de Investigación, lo concerniente a Aspectos Éticos de la investigación en seres humanos y de la bioseguridad de las investigaciones, (Título Segundo Capítulo I y Título IV, Capítulo I). Así mismo observa en lo pertinente lo establecido por la Norma Oficial NOM-087- ECOL -SSA 1-2002, protección ambiental- Salud ambiental- Residuos peligrosos biológico-infecciosos. Clasificación y especificaciones de manejo (NOM-087). La propuesta en extenso se sometió a evaluación y aprobación de las Comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad de la Facultad de Enfermería de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Artículo XIII. En el reclutamiento y en la selección de los participantes, se garantizó el respeto a la dignidad, la protección a sus derechos y bienestar de acuerdo.

Artículo XIV. Fracción V. Todo participante decide libremente su participación y firma consentimiento informado con firma de uno o dos testigos, donde se explica claramente el procedimiento a seguir y las posibles molestias que le puede ocasionar. Se aseguró la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios u otros asuntos relacionados con la investigación.

Fracción VI. Los integrantes del equipo de trabajo son profesionales del campo de la salud con entrenamiento intensivo; los procedimientos de toma de muestras de sangre se realizaron en el Hospital Universitario, que cuenta con certificación.

Fracción VII. .Se les informó de la libertad de retirar su consentimiento en

cualquier momento en que no quisieran seguir participando, sin que esto afecte sus intereses personales o cree represalias.

Artículo XVI. La privacidad de la participante se protege por medio de un código que se incorpora a toda la información recolectada. Sin embargo, se pidió autorización para tener dirección y teléfono particular, con el fin de poder darles seguimiento después de la toma de datos.

Artículo XVII. De acuerdo a los criterios establecidos la investigación se considera de riesgo mayor que el mínimo (Artículo 84), dado los procedimientos a realizar (antropometría, composición corporal, punción venosa y extracción de sangre, densitometría ósea y calorimetría indirecta).

Ley General en materia de Investigación para la Salud.

Capítulo I, Artículo 75. Frac. III y IV. Integrantes del equipo de trabajo (nutriólogas) llevaron a cabo un entrenamiento intensivo y los procedimientos fueron supervisados por personal profesional docente, que se ha entrenado en los procedimientos del protocolo, para su enseñanza y supervisión correspondiente.

Como se estipula en el Artículo 16 y 21 Fracción VIII, se mantuvo el anonimato de las participantes en las publicaciones científicas que se realizaron, y también se protegió su privacidad, ya que este estudio solamente maneja identificadores numéricos (ID) de todas las participantes voluntarias. El bienestar de las participantes fue prioridad en esta investigación y durante la entrevista se les explicó cuidadosamente que para la toma de muestra sanguínea, solamente se efectuaría dos piquetes máximo si hubiera alguna dificultad, y que la extracción de la muestra de sangre no causaría molestia. En el remoto caso de presentarse dolor o hematoma después del procedimiento, el participante llamaría por teléfono al investigador principal, para dar indicaciones proporcionadas por escrito.

Consideraciones de bioseguridad

Artículo 77. Frac. II. Seguridad de los integrantes del equipo de trabajo. Las

muestras de tejido sanguíneo fueron tomadas por personal profesional de laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario, quienes están debidamente certificados y el laboratorio está certificado por el Consejo de Salud del Hospital., acreditando su calidad en el proceso de las muestras.

Frac. VI. Recepción de transportes de materiales biológicos. Las muestras de sangre fueron almacenadas en el laboratorio del servicio de Endocrinología del Hospital Universitario por personal calificado y siguiendo los procesos del establecimiento, en tubos definidos del protocolo, debidamente identificados con código del participante.

Seguridad del participante. La comunicación con el participante se hizo en forma verbal y escrita vía correo electrónico; previo al evento se hicieron llamadas correspondientes o envíos por escrito online, explicando el procedimiento y dejándole indicaciones sobre cómo prepararse el día previo. La identificación del participante se hizo al recibirlo en el Departamento de Endocrinología del Hospital Universitario con pregunta directa sobre su nombre completo y edad. Durante el procedimiento se informó oportunamente lo que se le hace (veno-punción, extracción de sangre), y al concluir el evento se le dieron indicaciones verbales.

Artículo 79. La investigación se consideró de riesgo I, ya que se trató de extracción y manejo de tejido sanguíneo, y en caso de darse un evento de contaminación, se procedería a la administración del protocolo correspondiente vigente en el Hospital Universitario.

La aplicación de metas internacionales para la seguridad del paciente, la investigadora principal verificó lo siguiente: a. la identificación del paciente por medio de preguntar el nombre completo antes de la punción venosa; b. observar la identificación correcta de tubos con la sangre extraída y c. asegurar la elaboración del listado con datos de fecha, nombre completo, edad, y código o ID de la participante, así como la cantidad de tubos con muestra. Se verificó igualmente que en el laboratorio se realizara la asepsia correcta, así como el bienestar de la participante al término de la

toma de muestra, preguntando si se siente bien, para brindarle algún alimento al finalizar todos los procedimientos,

En relación al Título IV de la Bioseguridad de las investigaciones, Capítulo I de la investigación con microorganismos patógenos o material biológico, la seguridad en relación a las muestras de las mediciones bioquímicas fueron efectuadas en un laboratorio certificado y por personal certificado ya mencionado anteriormente.

Capítulo III

Resultados

En este capítulo se reportan los resultados incluyendo las características sociodemográficas y clínicas de interés que describen a las participantes del estudio, la estadística descriptiva de las variables, estadística inferencial y la determinación de la variación de los fenotipos intermedios (composición corporal y biomarcadores metabólicos) con los antecedentes familiares de enfermedades crónicas y las conductas de riesgo con respecto a la DMO.

Características sociodemográficas, clínicas, ejercicio y hábitos

La muestra se integró con 75 participantes del sexo femenino, edad promedio de 32.08 años ($DE = 7.93$; 19-45); 69.3% ($n = 52$) de ellas originarias del Estado de Nuevo León, 84% ($n = 63$) con estudios de licenciatura, 62.7% ($n = 47$) asalariadas, y el 52% ($n = 39$) casadas.

A continuación se presentan los datos que dan respuesta al objetivo uno:

La edad promedio de menarca en este grupo fue de 12.15 años ($DE = 1.42$; 9-15). El 12% ($n = 9$) fuma, el 64% ($n = 48$) refiere tomar alcohol de manera social con un consumo promedio de 1.55 ($DE = 1.58$) bebidas alcohólicas por ocasión. El 53% ($n = 40$) reporta un promedio de 1.23 embarazos ($DE = 1.35$). El 4% ($n = 3$) refirió haber padecido diabetes gestacional. El 10.7% ($n = 8$) consume anticonceptivos orales, del cual, el 5.3% ($n = 4$) lo ha consumido por más de un año. El 36% ($n = 27$) consume suplementos alimenticios (9.3% multivitamínicos, 6% omega 3, 2.7% calcio, vitamina D y C, ácido fólico 2.6%). El 12% ($n = 9$) ha sufrido fracturas previa, a la edad promedio de 21.44 años ($DE = 12.85$) (muñeca, dedos, tobillo, brazo, cráneo y costillas).

En este grupo de mujeres que presenta un perfil sociodemográfico típico de un ambiente urbanizado, se detectan hábitos de actividad física compatibles con sedentarismo como conducta de riesgo (Tabla 1).

Tabla 1

Número y proporción de participantes que realizan ejercicio, clasificación del nivel y tiempo de rutina de la actividad física

Variable	<i>f</i>	%
Realiza ejercicio		
No	30	40.0
Si	45	60.0
Nivel de actividad física		
Sedentario	30	40.0
Ligera	15	20.0
Moderada	26	34.7
Activa	4	5.3
Tiempo que lleva una rutina		
Días	3	4.0
Semanas	6	8.0
Meses	36	48.0
No realiza	30	40.0

Fuente: Factor de actividad del Método FAO/OMS/ONU (Apéndice E).

Previo al análisis inferencial se determinó la distribución de las variables continuas por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors (Apéndice G), encontrando que sólo siete variables se distribuyeron normalmente: porcentaje de grasa corporal, masa magra, contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral ósea (DMO) total, DMO columna, DMO fémur y osteocalcina. Se determinó utilizar las pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas, según correspondiera.

Para responder el objetivo dos, se describen las mediciones de fenotipos de composición corporal y biomarcadores metabólicos. Se observa que el IMC y la circunferencia de cintura así como los fenotipos bioquímicos presentan límites normales en esta muestra. Llama la atención el porcentaje de grasa por encima del valor recomendado (32%) (Tabla 2).

Tabla 2

Datos descriptivos de los fenotipos de composición corporal y biomarcadores

metabólicos

Fenotipos	Valor Mínimo	Valor Máximo	\bar{X}	DE
Antropométricos				
Peso Kg	42.35	103.15	66.67	13.06
Estatura cm	147.00	176.00	160.26	5.95
IMC Kg/m ²	18.02	38.31	25.89	4.71
Cintura cm	56.00	110.00	78.56	10.93
Composición corporal				
Masa grasa Kg	9.52	51.36	26.52	10.32
Masa magra Kg	27.34	51.47	36.76	5.25
Procentaje Grasa	19.30	56.90	40.49	9.38
Biomarcadores Metabólicos				
Glucosa mg/dL	54.00	135.00	90.16	13.69
Insulina μ U/mL	2.65	38.84	8.79	5.90
Leptina pg/mL	1923.83	79410.63	21233.60	15115.67
TNF α pg/mL	1.36	138.28	10.47	17.87
Osteocalcina ng/dL	4.70	22.70	12.23	4.42

Nota: \bar{X} = Media, DE = Desviación estándar

En la tabla 3 se reportan los datos sobre conductas de riesgo de alimentación y actividad física. Se encontró que las medias de la ingesta calórica y la actividad física (Mets), están dentro de las recomendaciones deseables. El consumo de calcio es discretamente menor a las recomendaciones establecidas en mujeres adultas en México.

Se observa un consumo promedio de $1,562.96 \pm 559.42$ kcal y 74.13 ± 24.51 gramos de proteínas, teniendo en cuenta que estas mujeres con peso promedio de 66.67 ± 13.06 kg, consumen 23.43 Kcal x kg de peso y 1.11 gramos de proteínas por Kg de peso promedio al día, considerándose una ingesta adecuada para su peso y edad.

El balance energético (ingesta de calorías totales diarias y el índice metabólico en reposo) se considera positivo, ya que se consumen en promedio más calorías de las que se gastan (Tabla 3).

Tabla 3

Datos descriptivos de los fenotipos de conductas de riesgo de alimentación y actividad física

	Valor Mínimo	Valor Máximo	\bar{X}	DE
Consumo de nutrimentos				
Energía Kcal	781.00	3466.00	1562.96	559.42
Proteínas g	28.00	170.00	74.13	24.51
Calcio mg	244.00	2190.00	852.65	447.16
Vitamina D μg	0.00	4.00	0.47	0.90
Actividad física				
METs	1.40	7.30	3.74	1.77
IMR Kcal	860.00	1830.00	1216.40	200.35

Nota: METs= *Metabolic Equivalent of Task* Equivalente metabólico, IMR= Índice Metabólico en Reposo.

En las mediciones de la DMO, CMO y DMO por regiones: columna, fémur y antebrazo, se pudo observar que dicha DMO total y regional, así como el CMO, se encuentran dentro de los límites normales (Tabla 4).

Tabla 4

Datos descriptivos de fenotipos de densidad mineral ósea

Fenotipo	Valor Mínimo	Valor Máximo	\bar{X}	DE
Densidad Mineral Ósea				
CMO	1.667	3.234	2.448	0.338
DMO Total	0.959	1.340	1.146	0.065
DMO Columna	0.938	1.624	1.200	0.123
DMO Fémur	0.741	1.266	1.001	0.108
DMO Antebrazo	0.740	0.990	0.846	0.056

Nota: CMO= Contenido mineral óseo en gramos, DMO= Densidad mineral ósea en gramos/cm²

De acuerdo al objetivo tres se presentan los resultados de la presencia de enfermedades crónicas en los progenitores (antecedentes heredofamiliares), y el puntaje

de riesgo por la presencia simultánea de obesidad, diabetes, osteoporosis o fracturas. Los resultados arrojan que la mayoría de las participantes del estudio tienen un progenitor (padre o madre) que presentan al menos una enfermedad crónica (Tabla 5).

Tabla 5

Puntaje de riesgo de acuerdo al número de enfermedades crónicas presentes en los progenitores

Presencia de enfermedad	<i>f</i>	%	<i>Puntaje de riesgo</i>
Sin enfermedad	21	28.0	0.0
Una enfermedad	27	36.0	12.5
Dos enfermedades	14	18.7	25.0
Tres enfermedades	9	12.0	37.5
Cuatro enfermedades	4	5.3	50.0
Total	75	100.0	

Nota: Enfermedades crónicas de los progenitores: diabetes, obesidad, osteoporosis, fracturas

A continuación se presentan los resultados de la presencia o ausencia de las enfermedades crónicas (antecedentes heredofamiliares) de los progenitores. Se observa que son más prevalentes la obesidad y diabetes que la osteoporosis o fracturas (Tabla 6).

Tabla 6

Antecedente heredofamiliar de enfermedades crónicas de los progenitores

	Diabetes		Obesidad		Osteoporosis		Fracturas	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Ninguno	50	66.7	43	57.3	65	86.7	59	78.7
Madre	8	10.7	11	14.7	10	13.3	8	10.7
Padre	14	18.7	10	13.3	0	0.0	7	9.3
Ambos	3	4.0	11	14.7	0	0.0	1	1.3
Total	75	100.0	75	100.0	75	100.0	75	100.0

A continuación se presentan los resultados de la presencia o ausencia de la diabetes tipo2 en los progenitores y la diferencia de las medias (*t-test*) en los fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos de las mujeres estudiadas.

Como puede observarse la cantidad de grasa aumentada (IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa, masa grasa en Kg) es significativamente mayor en las mujeres que tienen madres con diabetes tipo 2 (DM2) a diferencia de las que no padecen DM2 ($p = < .05$) (Tabla 7).

Tabla 7

Fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos de las participantes por presencia o ausencia de diabetes tipo 2 de los progenitores

Fenotipos	Padre con DT2		Madre con DT2		<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
	Sí (<i>n</i> = 17)	No (<i>n</i> = 58)	Sí (<i>n</i> = 11)	No (<i>n</i> = 64)				
Composición corporal	\bar{X}	\bar{X}	\bar{X}	\bar{X}				
IMC Kg/m ²	27.20	25.54	-1.29	.201	30.01	25.21	-3.34	.001*
Cintura cm	80.59	77.97	-0.86	.388	88.64	76.83	-3.56	.001*
% Grasa	40.60	40.46	-0.05	.956	47.22	39.33	-2.68	.009*
Grasa Kg	27.97	26.09	-0.65	.513	36.60	24.78	-3.81	.001*
Magro Kg	37.95	36.41	-1.06	.290	39.48	36.29	-1.89	.062
Biomarcador metabólicos								
Glucosa	90.71	90.00	-0.18	.853	93.36	89.61	-0.83	.404
Insulina	9.95	8.46	-0.91	.363	10.43	8.51	-0.99	.324
Osteocalcina	12.23	12.23	-0.00	.998	12.43	11.07	0.94	.349
Leptina	22734	20793	-0.46	.645	26854	20267	-1.34	.184
TNF α	6.28	11.70	1.10	.274	8.75	10.76	0.34	.733

*Significativo $n = 75$, Glucosa en mg/dL, Insulina en μ U/mL, Osteocalcina en ng/dL, Leptina pg/mL, TNF α pg/mL

A continuación se presentan los resultados de la presencia o ausencia de obesidad en los progenitores y la diferencia en los fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos de las mujeres estudiadas. Se observa que los niveles de leptina y la acumulación de grasa corporal es significativamente mayor en las mujeres que refieren a su padre con obesidad a diferencia de las mujeres que no tienen antecedentes de obesidad ($p = < .05$) (Tabla 8).

Tabla 8

Fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos de las participantes por la presencia o ausencia de obesidad de los progenitores

Fenotipos	Padre con obesidad		Madre con obesidad					
	Sí (n= 21)	No (n= 54)			Sí (n= 22)	No (n= 53)		
Composición Corporal	\bar{X}	\bar{X}	<i>t</i>	<i>p</i>	\bar{X}	\bar{X}	<i>t</i>	<i>p</i>
IMC Kg/m ²	27.50	25.30	-1.85	.068	26.96	25.48	-1.24	.219
Cintura cm	81.05	77.59	-1.23	.222	80.95	77.57	-1.22	.224
% Grasa	42.99	39.52	-1.44	.152	41.39	40.12	-0.53	.596
Grasa Kg	30.27	25.06	-2.00	.049*	29.38	25.33	-1.56	.122
Magro Kg	37.28	36.56	-0.53	.594	38.29	36.12	-1.64	.104
Biomarcadores Metabólicos								
Glucosa	89.38	90.46	0.30	.761	90.68	89.94	-0.21	.833
Insulina	9.27	8.61	-0.43	.669	8.33	8.99	0.43	.666
Osteocalcina	11.80	12.40	0.52	.604	11.93	12.35	0.37	.706
Leptina	28415	18440	-2.67	.009*	22068	20886	-0.30	.760
TNF α	11.34	10.13	-0.26	.794	10.69	10.38	-0.06	.946

*Significativo $p < .05$ $n = 75$, Glucosa en mg/dL, Insulina en μ U/mL, Osteocalcina en ng/dL, Leptina pg/mL, TNF α pg/mL.

A continuación se presentan los resultados de la composición corporal y antropometría según clasificaciones por puntos de corte y riesgo del IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa corporal de las mujeres estudiadas.

Se observó que 46.7% presentan un exceso de masa corporal y un 81.3% exceso de grasa. Dada su circunferencia de cintura la distribución de grasa se encuentra en el área glúteo-femoral (Tabla 9).

Tabla 9

Clasificación de acuerdo al IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa corporal de las participantes

Fenotipos	<i>f</i>	%
IMC		
Bajo Peso	1	1.3
Normal	39	52.0
Sobrepeso	22	29.3
Obesidad I	9	12.0
Obesidad II	4	5.3
Circunferencia de Cintura		
Riesgo bajo	47	62.7
Riesgo moderado	11	14.7
Riesgo alto	17	22.7
Porcentaje de grasa		
Aceptable	9	12.9
Sobrepeso	5	6.7
Obesidad	61	81.3

Nota: IMC según OMS, Bajo peso <18.5, Normal 18.5-24.9, Sobrepeso 25-25.9, Obesidad I 30.0-34.9, Obesidad II 35-35.9. Circunferencia de cintura según NCEP 2001, Alto >88 cm, Moderado 80-87 cm, Bajo <80 cm. Porcentaje de grasa según Heymsfield: Aceptable <28%, Sobrepeso 28-32%, Obesidad >32%. *n* = 75

A continuación se presentan los resultados de los biomarcadores metabólicos de glucosa, insulina y osteocalcina.

Se observa que los niveles alterados de glucosa (prediabetes) corresponden a la variación esperada en una muestra.

Prácticamente la mayoría de las mujeres presentaron los niveles de osteocalcina dentro de rangos normales (68.4%), solo un 5.3% presentaron rangos menores a los establecidos (Tabla 10).

Tabla 10

Rango de los niveles de glucosa, insulina, osteocalcina de las participantes

Fenotipos	<i>f</i>	%
Glucosa		
Bajo	2	2.7
Normal	59	78.7
Alterado (prediabetes)	12	16.0
Alto (diabetes)	2	2.7
Insulina		
Normal	67	89.3
Alto	8	10.7
Osteocalcina		
Abajo del rango	4	5.3
Dentro del rango	52	68.4
Arriba del rango	19	25.3

Nota: Glucosa según American Diabetes Association, Bajo <70 mg/dL, Normal 70-100 mg/dL, Alterado 100-125 mg/dL, Alto >126 mg/ mL. Insulina según Lee, Normal <15 uU/ml, Alto >15 uU/ml. Rango de osteocalcina según Alpc Diagnostics: 5.4 a 15.2 ng/mL. *n* = 75

Enseguida se presentan los resultados de las conductas de riesgo de alimentación según el porcentaje de adecuación del consumo de calcio y proteínas y el nivel de actividad física por equivalente metabólico (Mets).

La mayoría de las mujeres estudiadas presentó consumos tanto deficientes como excesivos de calcio en la dieta.

El 17.3% tiene un consumo de proteínas por debajo de 0.8 gramos por Kg de peso, lo que se considera en riesgo.

El 41.3% tiene un nivel de actividad física ligero (Mets < 3), y supone mayor predisposición a enfermedades crónicas (Tabla 11).

Tabla 11

Clasificación de acuerdo al porcentaje de adecuación del consumo de calcio, proteínas y nivel de actividad física por Mets de las participantes

% adecuación	<i>f</i>	%
Consumo de calcio		
Deficiente	28	37.3
Aceptable	13	17.3
Bueno	8	10.7
Exceso	26	34.7
Consumo de proteínas		
En riesgo	13	17.3
Aceptable	48	64.0
Exceso	14	18.7
Nivel de actividad física		
En riesgo	31	41.3
Aceptable	34	45.3
Deseable	10	13.3

Nota: Consumo de calcio según INANO y *cols*, en base a un consumo de recomendación diario de 900 mg. Consumo de riesgo de proteínas ≤ 0.8 gramos/Kg de peso, Aceptable 1 gramo/Kg de peso, Exceso 2 gramos/Kg de peso. Clasificación de riesgo de actividad física por equivalentes metabólicos (METs) según la OMS: Riesgo ≤ 3 (nivel ligero), Aceptable 3 a 6 (nivel moderado), Deseable > 6 (nivel intenso o vigoroso). $n = 75$

Relaciones entre las variables de estudio

Con la finalidad de identificar las relaciones bivariadas entre las variables del estudio se determinaron correlaciones paramétricas y no paramétricas. Los resultados se presentan en el Apéndice H, donde se observa que el antecedente heredofamiliar de los progenitores de acuerdo a la presencia o ausencia de enfermedades crónicas presentó una correlación con el IMC ($p < .05$) y la masa grasa ($p < .05$). Se observa una correlación significativa inversa con el recambio óseo mineral (osteocalcina) y fenotipos de composición corporal: IMC ($p < .01$), cintura ($p < .01$), porcentaje

grasa ($p < .01$), masa grasa ($p < .01$); así como biomarcadores metabólicos como la insulina ($p < .05$) y la leptina ($p < .01$), es decir, a mayor IMC, cintura, % de grasa, masa grasa, insulina y leptina menores son los niveles de osteocalcina. El nivel de actividad física medido por equivalentes metabólicos (Mets), correlacionó con los niveles de osteocalcina ($p < .05$). La DMO presentó una correlación con fenotipos intermedios de composición corporal: IMC ($p < .01$), cintura ($p < .05$), masa grasa ($p < .01$) y masa magra, y una correlación inversa con la osteocalcina ($p < .01$).

Modelos lineales generales

Para responder el objetivo cuatro, se determinó la influencia de la historia familiar de enfermedad crónica sobre los fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos, ajustando un modelo lineal general (MLG), donde la variable independiente fue la historia heredofamiliar y las variables dependientes: glucosa, insulina, osteocalcina, leptina, $TNF\alpha$, IMC, cintura, masa magra y masa grasa. El modelo no fue significativo para explicar a los fenotipos intermedios por medio de la historia heredofamiliar de enfermedad crónica [$F(1, 74) = .890, p = .539$].

Para responder el objetivo cinco, se estimaron tres MLG. En el primer modelo, se determinó la influencia de los fenotipos intermedios de la composición corporal con las conductas de riesgo de ingesta calórica y nivel de actividad física, ajustando un MLG, donde las variables independientes fueron: IMC, cintura, masa grasa y masa magra; y las variables dependientes fueron el consumo de energía por kilocalorías y nivel de actividad física por Mets. De este análisis dos modelos resultaron significativos, explicando tanto las kilocalorías como los Mets con la cintura [$F(1, 74) = 5.084, p = .009$] y masa magra [$F(1, 74) = 19.06, p < .001$]. A partir del valor de p de mayor tamaño, se eliminaron sucesivamente las variables independientes: masa grasa e IMC, llegando a un modelo con sólo dos variables independientes que contribuyeron significativamente al nivel de actividad física (Mets). El análisis mostró que tanto la cintura [$F(1, 74)$

=11.141, $p = <.001$] como la masa magra [$F(1, 74) = 21.552, p = <.001$] explicaron el 38.7% de la varianza en el nivel de actividad física (Mets) (R^2 ajustada=.387).

En el segundo modelo las variables independientes fueron los fenotipos de composición corporal: IMC, cintura, masa grasa y masa magra; y las variables dependientes, conductas de riesgo consumo de proteínas, calcio y vitamina D, el cual no tuvo significancia estadística al valor establecido ($p > .05$) [IMC $F(1, 74) = .850, p = .472$; cintura $F(1, 74) = .468, p = .705$; masa grasa $F(1, 74) = .516, p = .673$; masa magra $F(1, 74) = .295, p = .829$].

En el tercer modelo las variables independientes fueron los fenotipos biomarcadores metabólicos: glucosa, insulina, leptina, TNF α , osteocalcina; y las variables dependientes, consumo de kilocalorías, calcio, proteínas, vitamina D y nivel de actividad física por Mets, el cual no tuvo significancia estadística al valor establecido ($p > .05$).

Para responder el objetivo seis, se determinó la influencia de las conductas de riesgo sobre de la DMO, ajustando una regresión lineal general, donde las variables independientes fueron: Consumo de energía (kcal) y nivel de actividad física (Mets), y la dependiente la DMO. El modelo no fue significativo [$F(1, 74) = .579, p = .563$]. Se ajustó una segunda regresión lineal, considerando como variable dependiente a la CMO y como variables independientes al consumo de energía (kilocalorías) y el nivel de actividad física (Mets), el cual este modelo no fue significativo al valor establecido [$F(1, 74) = 1.350, p = .266$].

Se ajustó un modelo lineal general, con las variables independientes: consumo de energía, proteínas, calcio, vitamina D y nivel de actividad física (Mets), y las variables dependientes CMO y DMO, donde el modelo resultó significativo, explicando a la DMO y la CMO con el consumo de proteínas [$F(1, 74) = 3.174, p = .048$].

Para responder el objetivo siete y explicar la variación de la DMO y CMO, se analizó una regresión lineal que incluyó: conductas de riesgo, fenotipos intermedios

(composición corporal y biomarcadores metabólicos) y antecedentes heredofamiliares como variables independientes. Se utilizó para una regresión como variable dependiente a la CMO y otra regresión lineal para la DMO.

En la tabla 12 se muestra que la regresión de la variable dependiente CMO resultó significativo y se explica por los fenotipos osteocalcina, leptina, IMC, cintura, masa magra y masa grasa en un 60.7% de su varianza. A partir de la p de mayor tamaño se eliminaron sucesivamente las variables independientes: proteínas, Mets, calcio, glucosa, antecedente heredofamiliar e insulina, encontrando que el modelo se explica por osteocalcina, leptina, cintura, masa magra y masa grasa en un 62.0% de su varianza.

Tabla 12

Modelo predictivo de CMO como fenotipo dependiente con antecedente heredofamiliar, fenotipos intermedios y conductas de riesgo

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
β	β	β	β	β	β	β	β	β	β	β	β	β	β
Modelo 1													
F=9.782	-0.68	-0.36	.166	-.215*	-.308*	.120	-.552*	-.507*	.609*	1.39*	-.031	.005	.032
*R ² =.607													
p=.001													
Modelo 2													
F=10.770	-0.69	-0.35	.166	-.215*	-.307*	.120	-.549*	-.509*	.610*	1.39*	-.029	X	.032
*R ² =.613													
p=.001													
Modelo 3													
F=11.909	-0.69	-0.37	.161	-.211*	-.306*	.122	-.540*	-.524*	.629*	1.39*	-.026	X	X
*R ² =.619													
p=.001													
Modelo 4													
F=13.270	-0.71	-0.36	.164	-.212*	-.302*	.124	-.543*	-.530*	.628*	1.39*	X	X	X
*R ² =.624													
p=.001													
Modelo 5													
F=14.906	-0.72	X	.149	-.215*	-.306*	.123	-.533*	-.526*	.624*	1.38*	X	X	X
*R ² =.628													
p=.001													
Modelo 6													
F=16.675	X	X	.149	-.221*	-.319*	.132	-.523*	-.519*	.615*	1.35*	X	X	X
*R ² =.629													
p=.001													
Modelo 7													
F=18.230	X	X	X	-.228*	-.238*	.133	-.450	-.462*	.606*	1.23*	X	X	X
*R ² =.620													
p=.001													

Nota: Fenotipos, 1=Puntaje de riesgo, 2=Glucosa, 3=Insulina, 4=Osteocalcina, 5=Leptina, 6=TNF α , 7=IMC, 8=Cintura, 9=Masa Magra, 10=Masa Grasa, 11=Calcio, 12=Proteínas, 13=Mets.

X= Variables no presentadas en el modelo. Modelo 7: TNF α ($p = .078$), IMC ($p = .080$). Tamaño de efecto=.656, Poder = 1. *R² ajustada.

En la tabla 13 se muestra la regresión de la variable dependiente DMO total, resultó igualmente significativo, y se explica por los fenotipos de insulina, osteocalcina, leptina, cintura, masa magra y masa grasa en un 42.7% de su varianza. Posteriormente a partir de la p de mayor tamaño se eliminaron sucesivamente las variables independientes: calcio, IMC, antecedente heredofamiliar, Mets, glucosa y $\text{TNF}\alpha$, por lo que esta regresión se explicó por la insulina, osteocalcina, leptina, cintura, masa magra y masa grasa, en un 46.3% de su varianza. Las relaciones negativas que se expresaron como coeficiente de β estandarizada, fueron la osteocalcina, leptina, IMC y circunferencia de cintura con la CMO así como con la DMO total, como fenotipos dependientes.

En la evaluación clínica de la DMO se consideran regiones como la columna (L1-L4), fémur derecho y el antebrazo para realizar un diagnóstico dentro de lo esperado para el rango de edad, según las referencias internacionales. Para explicar la variación de estas regiones de la DMO, se ajustó un MLG que incluyó: conductas de riesgo, fenotipos intermedios (composición corporal y biomarcadores metabólicos) y antecedentes heredofamiliares como variables independientes y, como dependientes, a la DMO de columna, fémur y antebrazo, resultando tres modelos significativos, explicando estas tres regiones por la insulina [$F(1, 74) = 3.307, p = .026$], cintura [$F(1, 74) = 3.217, p = .029$] y masa magra [$F(1, 74) = 3.095, p = .034$] en el 23.3% de la varianza para la columna, 24.4% para el fémur y 5.4% para el antebrazo.

A partir de la p de mayor tamaño se eliminaron sucesivamente los fenotipos independientes: Mets, glucosa, IMC, calcio, $\text{TNF}\alpha$, proteínas, antecedente heredofamiliar y leptina, encontrando que el modelo se explica por la insulina [$F(1, 74) = 2.914, p = .041$], osteocalcina [$F(1, 74) = 3.851, p = .013$], cintura [$F(1, 74) = 4.501, p = .006$], masa magra [$F(1, 74) = 5.818, p = .001$] y masa grasa [$F(1, 74) = 3.727, p = .015$] en el 15.3% de la varianza para la columna, 24.7% para el fémur y 15.2% para el antebrazo (Apéndice I).

Tabla 13

Modelo predictivo de DMO como fenotipo dependiente con antecedente heredofamiliar, fenotipos intermedios y conductas de riesgo

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
β	β	β	β	β	β	β	β	β	β	β	β	β	β
Modelo 1													
F=5.247	-0.26	-0.86	.288*	-3.42*	-2.99*	.085	-0.59	-.593*	.553*	.748*	.006	.182	-.033
*R ² =.427													
p=.001													
Modelo 2													
F=5.777	-0.25	-0.87	.288*	-3.42*	-3.00*	.085	-0.59	-.590*	.553*	.748*	X	.184	-.032
*R ² =.437													
p=.001													
Modelo 3													
F=6.398	-0.25	-0.85	.283*	-3.41*	-2.99*	.089	X	-.600*	.549*	.702*	X	.181	-.035
*R ² =.445													
p=.001													
Modelo 4													
F=7.134	X	-0.87	.284*	-3.43*	-3.04*	.092	X	-.596*	.546*	.695*	X	.186*	-.035
*R ² =.453													
p=.001													
Modelo 5													
F=8.029	X	-0.85	.289*	-3.48*	-3.04*	.090	X	-.582*	.524*	.692*	X	.186*	X
*R ² =.461													
p=.001													
Modelo 6													
F=8.968	X	X	.254*	-3.56*	-3.13*	.087	X	-.572*	.517*	.686*	X	.177*	X
*R ² =.463													
p=.001													
Modelo 7													
F=10.102	X	X	.250*	-3.62*	-3.13*	X	X	-.584*	.512*	.701*	X	.170	X
*R ² =.463													
p=.001													

Nota: Fenotipos, 1=Puntaje de riesgo, 2=Glucosa, 3=Insulina, 4=Osteocalcina, 5=Leptina, 6=TNF α , 7=IMC, 8=Cintura, 9=Masa Magra, 10=Masa Grasa, 11=Calcio, 12=Proteínas, 13=Mets. X= Variables no presentadas en el modelo. Modelo 7: Proteínas (p= .052). Tamaño de efecto=.513, Poder = 1. *R² ajustada.

Capítulo IV

Discusión

En este capítulo se discuten los hallazgos en torno a los objetivos planteados, interpretándolos en función de la teoría, lo reportado en otras investigaciones sobre el tema y la experiencia clínica de la autora. Finalmente, se presentan las conclusiones, limitaciones y recomendaciones para futuras investigaciones.

El propósito de este estudio fue explicar la variación de la DMO, guiadas por el marco conceptual y teórico del modelo de Rebbeck, para determinar la influencia de la interacción gen-ambiente (antecedentes heredofamiliares), los fenotipos intermedios (composición corporal y biomarcadores metabólicos) y las conductas de riesgo (alimentación y nivel de actividad física) en mujeres adultas sanas.

El estudio es relevante ya que buscó identificar factores que dan lugar a la aparición de enfermedades crónicas (osteoporosis, obesidad y diabetes) desde un punto de vista biológico, para integrarlo con factores que provienen del medio ambiente (Otman, 1996). Esta investigación se enfocó en estudiar tres ejes metabólicos: eje insulino-glucosa, tejido adiposo y recambio óseo mineral (dada la participación en su fisiopatología del hueso y músculo), tratando de identificar asociaciones entre los factores que influyen en la composición corporal y la DMO (Rosen & Klibanski, 2009).

Los hallazgos más significativos de este estudio mostraron que son algunos de los fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos, los que explican la mayor parte de la variación de la DMO en estas mujeres, al analizarlos de manera integral con los factores del medio ambiente como son las conductas de riesgo de alimentación y nivel de actividad física y los antecedentes heredofamiliares de enfermedades crónicas.

El grupo de mujeres estudiadas tiene un perfil sociodemográfico compatible con el que se encuentra comúnmente en cualquier medio ambiente urbano, industrializado, denominado ambiente obesogénico (Holsten, 2009). La literatura describe con amplitud

este tipo de ambientes, que a diferencia de un medio rural, propicia hábitos de alimentación poco saludables y estilo de vida sedentario (Swinburn, Egger & Raza, 1999). Los hallazgos de esta investigación abarcan la mayoría de los factores de riesgo que se relacionan con la DMO desde el punto de vista de tabaquismo, alcohol, menarca, embarazos, diabetes gestacional, anticonceptivos orales, suplementos alimenticios, así como fracturas previas (Lentle, 2012). Se encontró en este grupo la presencia de dichos factores de riesgo como se describe en los resultados.

Los resultados descriptivos indican que este grupo etario de mujeres se encuentra dentro de variación esperada de parámetros metabólicos de riesgo para desarrollar diabetes, obesidad y osteoporosis, determinados por glucosa, insulina, leptina, TNF α , osteocalcina, mediciones de antropometría y composición corporal, como han indicado otros autores (Kershaw & Flier, 2004; Gunberg *et al.*, 1985; Lewis *et al.*, 2009). Al igual, la DMO y el contenido mineral óseo (CMO), se encuentran dentro de lo esperado para el rango de edad, como determina la Sociedad Internacional para la Densitometría Clínica en mujeres menores de 50 años (ISCD, 2013). También se puede observar que en general este grupo, refiere una ingesta calórica, proteica y de calcio al día aceptable. En esta muestra se consideró el nivel de actividad física como conducta de riesgo (Mets), resultando que se encuentra dentro de lo esperado en una población normal de acuerdo a otros estudios reportados en la literatura (Byrne *et al.*, 2005).

La premisa principal del modelo de investigación, fue tratar de encontrar en un grupo etario con perfil de salud y estado nutricio adecuado, la predisposición dentro del rango de variación esperada en sus fenotipos biológicos, de presentar patrones de susceptibilidad con respecto a alteraciones de la DMO.

La idea se basó en la evaluación y el significado biológico-social que implica la variación de diferentes parámetros en el ser humano, como se indican en otros estudios (Ordovas & Shen, 2008). En general las diferencias biológicas en la especie humana (estatura, color de la piel o el peso) varían poco y se distribuyen dentro de lo que se

considera un parámetro de normalidad de distribución gaussiana. La gran mayoría de estas características son continuas en una población. Cuando una diferencia en la estructura corporal o en alguna función fisiológica es lo suficientemente severa, se denomina enfermedad genética y corresponde al extremo del proceso biológico (Trichopoulou *et al.*, 2008; Speakman *et al.*, 2001).

Según la revisión de literatura, la masa ósea es altamente heredable, y aunque hay muchos factores no genéticos que aumentan el riesgo de la DMO baja (ingesta deficiente de calcio en la dieta, menopausia temprana), está claro que la DMO como fenotipo continuo está bajo el control de la interacción entre factores genéticos y ambientales, según la revisión de Ralston y Crombrughe (2006). Esta es la razón primordial de utilizar fenotipos que denotan el producto circulante de la acción del gen (biomarcadores metabólicos) y analizarlas con variables que son influenciadas por el medio ambiente, teniendo de esta manera la posibilidad de asociar su componente genético.

Los resultados de la presencia de riesgo de acuerdo al antecedente heredofamiliar de enfermedades crónicas en los progenitores (diabetes, obesidad, osteoporosis, fracturas), la literatura refiere que la obesidad y la diabetes son factores de riesgo categóricos para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, siendo que ambas cursan con un fuerte componente hereditario (Boden & Salehi, 2013; ADA 1999, Whitney *et al.*, 2004). Se ha demostrado que una pérdida acelerada del hueso se presenta en pacientes con diabetes, ya que este grupo presenta comúnmente disfunción vascular marcada (Schwartz *et al.*, 2005). Cuando existe disfunción vascular, existe un bajo contenido mineral óseo (Doherty *et al.*, 2003). La afección microvascular en pacientes con diabetes y obesidad, presentan las reducciones más marcadas en flujos sanguíneo acompañándose de una tasa elevada de pérdida de hueso (Vogt *et al.*, 1997). Es por eso, que la presencia heredofamiliar de enfermedades crónicas como son la diabetes y la obesidad, que influyen negativamente en el sistema vascular, también inducen efectos

deletéreos en la salud ósea. Se describe en la literatura que la población con diabetes parece tener de manera uniforme un mayor riesgo de fracturas óseas, esta situación principalmente se reporta entre pacientes de la tercera edad que cursan con diabetes tipo 2 (Piepkorn, 1997).

En el grupo estudiado, la presencia de antecedentes heredofamiliares de los progenitores para enfermedades crónicas, reportó que fue más elevada la prevalencia de obesidad y diabetes que la de osteoporosis o fracturas. Este hallazgo podría interpretarse si se analiza desde la interacción compleja de muchos factores genéticos que dan lugar a enfermedades multifactoriales como la obesidad, diabetes tipo 2 y la osteoporosis. En realidad, el origen genético y la predisposición a heredar estas enfermedades es aún poco entendido (Hebert *et al.*, 2006; Weedon *et al.*, 2006; Lyssenko, 2008). En cualquier población dada la presencia de diabetes y quizá obesidad, siempre será más elevada que otras patologías multifactoriales.

Al realizarse la comparación de los fenotipos intermedios de las mujeres estudiadas de acuerdo a la presencia de enfermedad crónica de los progenitores, se encontró que en las madres con diabetes, la composición corporal (IMC, cintura, peso, porcentaje de grasa, masa grasa kg) fue diferente a las que no tenían diabetes. Por otro lado, en las mujeres cuyo padre tenía obesidad, la masa grasa (Kg), fenotipo de composición corporal y el biomarcador metabólico leptina, fueron diferentes a los que no tienen obesidad. En los fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos en las mujeres que refirieron antecedentes heredofamiliares de la osteoporosis de ambos progenitores, la diferencia de medias no mostraron significancia. En esta población, el fenotipo intermedio más significativo fue el relacionado con la composición corporal de acuerdo a la presencia o ausencia de diabetes tipo 2 en los progenitores. También se pudo observar que fueron los niveles de leptina y la acumulación de grasa corporal, los fenotipos intermedios más significativos de acuerdo a la presencia o ausencia de obesidad de los progenitores. Estos resultados

refuerzan el análisis previo sobre la presencia o ausencia de enfermedades crónicas en progenitores de una población dada de estudio, y aparece la heredabilidad de dichas enfermedades. Cabe comentar que los niveles de leptina correlacionan de manera directa con la cantidad de grasa corporal en mujeres (Harmelen *et al.*, 1998).

Con respecto a los fenotipos intermedios de composición corporal, prácticamente la mitad de las participantes presentaron un IMC de sobrepeso y obesidad de acuerdo a la clasificación convencional de la OMS para la edad. La prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad en población adulta femenina (20 años en adelante) es de 35.5% de sobrepeso y 37.5% de obesidad, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Dicha encuesta entrevistó a 46,303 adultos de 20 años o más, y siendo el 52.7% del sexo femenino, con edad promedio para las mujeres de 42.1 años. En nuestro estudio el promedio de edad de las participantes fue de 32 años, y aunque el tamaño de muestra es muy pequeña comparado con la encuesta mexicana, las prevalencias de sobrepeso y obesidad concuerdan con los datos presentados en la encuesta nacional.

Más de la tercera parte presentó riesgo moderado-alto para desarrollar diabetes por su circunferencia de cintura y la gran mayoría tuvo un porcentaje de grasa corporal mayor al 32%, que es considerado como diagnóstico de obesidad (Gutiérrez *et al.*, 2012). En este estudio no se detectó ningún participante con diabetes ya que fue un criterio de exclusión. Sin embargo, los datos de la ENSANUT para la glucosa en ayuno alterada, de acuerdo a la recomendación de la ADA de bajar el punto de corte de glucosa normal a menos de 100 mg/dL, la prevalencia de prediabetes reportó un 20.1% en mexicanos mayores de 20 años de edad, que se encuentran en riesgo de progresar al estado diabético (Gutiérrez *et al.*, 2012). Los datos reportaron un 18.7% de prediabetes en las mujeres estudiadas. De acuerdo a reportes de la literatura, los niveles de osteocalcina en la muestra estudiada reportaron rangos de normalidad. (Gunberg *et al.*, 1985). El 10.7% de las mujeres presentan niveles de insulina por encima de 15 μ U/mL,

considerando que esta prevalencia se encuentra dentro de las esperadas de riesgo (Kershaw & Flier, 2004).

Las dietas que contienen niveles moderados de proteína (aproximadamente 1,0-1,5 g / kg de peso) son óptimas para la salud ósea. Se ha encontrado que en el cuartil más bajo de la ingesta de proteína en la dieta existe una asociación significativa con una DMO disminuida (Ilich & Kerstetter, 2000). De acuerdo a la ingestión diaria recomendada (*IDR*) el consumo proteico de este grupo de mujeres es adecuado según los rangos aceptados de distribución de macronutrientos que abarca de un 10 a un 35% del requerimiento calórico de la dieta, teniendo un consumo promedio del 18% (Bourges, Casanueva & Rosado; 2005).

El 37.3% de las mujeres tienen un consumo de calcio deficiente en la dieta de acuerdo a la ingestión diaria recomendada (*IDR*) de la población mexicana. Cabe mencionar que las deficiencias menos graves de calcio, pueden a largo plazo dar lugar a reducción de la masa ósea y de su contenido mineral, que son factores de riesgo para osteoporosis, entre otras complicaciones (Park *et al.*, 2013). De acuerdo a la Ingestión diaria recomendada (*IDR*) de nutrientes inorgánicos para la población mexicana, en más de la mitad de las mujeres de este estudio tienen una ingesta de calcio adecuada (Bourges, Casanueva & Rosado; 2005).

La conducta de riesgo del nivel de actividad física se reporta en esta población que el 41.3% tiene un nivel de actividad ligero y se considera en riesgo, porque se espera que cualquier individuo cuyo nivel de actividad física presente mediciones de Mets menores de tres, tendrán más predisposición en desarrollar enfermedades crónico degenerativas (Byrne *et al.*, 2005).

Las correlaciones bivariadas entre la DMO total y los cinco fenotipos de composición corporal (IMC, cintura, porcentaje de grasa, grasa en kg y masa magra) reportan que en estas mujeres, las correlaciones significativas fueron encontradas entre la DMO y la masa magra, seguida por el IMC. Lo anterior es compatible con otros reportes

en la literatura siendo el más relevante el estudio efectuado por Felson *et al.* (1993), en el que examinaron las diferencias entre las correlaciones de la masa ósea y la composición corporal en hombres y mujeres del Estudio de Osteoporosis de Framingham, cuyo objetivo fue dirigido a explicar cómo la composición corporal afecta la salud del hueso.

Es bien conocido que la mayor parte de la ganancia de peso corporal hacia la vida adulta es a expensas de grasa. Ohumura *et al.* (1997) demostraron que la masa grasa incrementa paulatinamente de los 40 a los 59 años de edad, mientras que la masa magra permanece relativamente constante a través de la vida. Por lo tanto, cuando el peso de las personas aumenta, hay una fuerte posibilidad que la masa grasa sea el factor importante en ese aumento de peso. En los resultados de Ohumura (1997), el porcentaje de grasa no se correlacionó significativamente con la DMO, concordando con los hallazgos de este estudio. Resultados similares fueron encontrados por Chen *et al.* (1997), en un estudio longitudinal llevado a cabo en mujeres caucásicas sanas postmenopáusicas. Estos autores concluyeron que la DMO así como el CMO se relacionan de manera más estrecha con la masa magra corporal y no el contenido de grasa corporal. Takada *et al.* (1997) y Kim *et al.* (2009) reportaron que si existe ganancia de peso, ésta es inefectiva en influir sobre la DMO, a menos que esta ganancia incluya un aumento de la masa magra. En este contexto, el incrementar o mantener la masa magra parece ser el factor más importante para adquirir y mantener una DMO en límites normales. Nuestros datos reportaron una correlación estadísticamente significativa entre la masa magra y la DMO.

Las correlaciones bivariadas entre la DMO total y los cinco fenotipos pertinentes a los biomarcadores metabólicos (glucosa, insulina, leptina, TNF α , osteocalcina), reportaron una correlación inversa significativa con la osteocalcina, indicando que existe una concordancia con los hallazgos de las correlaciones entre la DMO y los fenotipos de composición corporal y biomarcadores metabólicos, interpretándose que a mayor peso y

cantidad de grasa, mayor insulina, mayor $TNF\alpha$, y menor osteocalcina. Es de esperarse que los patrones de correlación de estos biomarcadores metabólicos que demuestren una mayor propensión a fenotipos de riesgo (menor DMO, mayor grasa corporal, mayores niveles de insulina, menores niveles de osteocalcina), se encuentren en los mismos individuos que presentan conductas de riesgo poco saludables (Patti *et al.*, 2013).

La determinación de presencia de enfermedades crónicas (obesidad, diabetes, osteoporosis, fracturas) en un familiar de primer grado, efectuando análisis multivariados con los fenotipos intermedios de composición corporal y biomarcadores metabólicos, resultó no significativa para explicar a estos fenotipos con la historia heredofamiliar de enfermedad crónica. Se han reportado estudios con resultados conflictivos con respecto a la heredabilidad de fracturas, siendo que es la complicación clínica más importante de la osteoporosis. Una historia familiar de fracturas ha sido documentada en varios estudios como factor de riesgo de fracturas independientemente de la DMO (Torgerson *et al.*, 1996). Contrariamente el componente hereditario de este tipo de fracturas, en otros estudios parece estar relacionado a factores diferentes a la biología ósea, como son alteraciones de la función cognitiva, control neuromuscular, agudeza visual y otros factores asociados con el riesgo de caídas (Kannus *et al.*, 1999). Estos estudios ilustran que la identificación de la influencia genética para susceptibilidad de riesgo en la osteoporosis sobre la DMO, no significan necesariamente que también ejercen influencia en el riesgo de fracturas.

Omara *et al.* (2006) reportó que la influencia de la historia familiar de diabetes tipo 2 en la composición corporal y el metabolismo de la glucosa, ha sido relacionada con valores más elevados de IMC, masa grasa y niveles basales de insulina plasmática. Este estudio confirma la influencia de una historia familiar de diabetes tipo 2 sobre la masa corporal y el metabolismo de la glucosa, contrario a los datos obtenidos en la presente investigación. Los investigadores Pomara, Russo y Gravante (2006), en sus conclusiones indican que una actividad física regular y una promoción y educación para

la salud, podría prevenir el desarrollo de la obesidad y de la diabetes sobre todo entre personas con antecedentes heredofamiliares de diabetes.

En este estudio el fenotipo intermedio de composición corporal representado por la masa magra, explicó un buen porcentaje de la varianza en el nivel de actividad física (Mets). Lo anterior ha sido demostrado en otras investigaciones como en el estudio *HELENA* (Moliner-Urdiales et al., 2010), en el que jóvenes adolescentes españoles fueron estudiados para determinar si el nivel de actividad física provocaba mayor fuerza muscular y mayor cantidad de masa libre de grasa (composición corporal). Los hallazgos de este estudio sugirieron que la actividad física vigorosa es la que se asocia en un aumento de la masa libre de grasa.

Existe una convincente evidencia que la ingesta dietética proteica baja se asocia a una DMO baja, por la absorción intestinal de calcio y los niveles de *IGF-1* (*Insulin growth-factor-1*) (Kerstetter, Looker & Insogna, 2000). También se ha demostrado que suplementar proteínas después de una fractura de cadera en personas de la tercera edad, mejora su recuperación (Tkacik et al., 1992). Contrariamente, una ingesta excesiva de proteína dietética produce una pérdida urinaria de calcio, balance negativo de calcio y una pérdida de la masa ósea tanto en hombres como en mujeres. Estos efectos son debidos a la hiperacidez secundaria al metabolismo de la proteína ingerida (Barzel & Massey, 1998). En realidad, el hueso amortigua el exceso de ácido circulante, dando como resultado una abundante pérdida urinaria de calcio, que da lugar a un contenido mineral ósea reducido y una masa ósea disminuida (Barzel, 1995). La literatura refiere que ambos tipos de dietas bajas en proteínas y altas en proteínas, puede ser perjudicial para la salud de los huesos. En este estudio, el modelo resultó significativo para explicar la DMO y CMO con el consumo de proteínas como conducta de riesgo.

El conjunto de datos obtenidos a través de análisis multivariados, permitió lograr una mejor comprensión del fenómeno en estudio. De esta manera, los resultados estadísticamente significativos permiten explicar la variación esperada de la CMO y la

DMO en estas mujeres, de acuerdo a fenotipos de la composición corporal (cintura, masa grasa y masa magra) y biomarcadores metabólicos (insulina, leptina y osteocalcina) que influyen en su biología. Las relaciones que determinaron la significancia con modelos de regresión entre la DMO total y la composición corporal, lo representaron la masa magra y la masa grasa. De manera concordante, entre la CMO y la composición corporal, también la masa magra y la masa grasa resultaron significativas. Este patrón también se observa al analizar por regiones la variación de la DMO (columna, fémur y antebrazo), siendo el modelo explicado con una correlación más sólida por la masa magra.

Este hallazgo parece indicar que en esta muestra, las mujeres con mayor cantidad de masa grasa, se exponen a sus efectos deletéreos en el recambio óseo mineral. Mosca *et al.* (2014) estudiaron adolescentes de ambos sexos con diferentes grados de exceso de grasa y su efecto en la masa ósea. Concluyeron que existe un efecto negativo del porcentaje de grasa sobre la masa ósea en estos adolescentes, y que a mayor porcentaje de grasa corporal entre los sujetos con obesidad, menores valores de DMO y de CMO. Así mismo, se entiende que la masa magra define el efecto protector hacia la DMO. También se ha demostrado que los pacientes que cursan con exceso de grasa se caracterizan por desórdenes de la homeostasis del calcio y del metabolismo óseo. En efecto, no se ha podido determinar inequívocamente si es la grasa o la masa magra la que determina una DMO apropiada. (Holecki & Wiecek, 2010).

En este estudio, se encontró que los antecedentes heredofamiliares y las conductas de riesgo de alimentación y nivel de actividad física, no explican la variación de la CMO y la DMO de este grupo de mujeres. Henderson *et al.* (1995) encontraron resultados similares al estudiar las determinantes de la DMO en mujeres caucásicas adultas, incluyendo ingesta de nutrientes, ejercicio, niveles de actividad, niveles de hormonas sexuales séricas y niveles de calcio sérico. Utilizando análisis de regresión, encontraron que más del 27% de la varianza de la DMO se asoció a la composición

corporal y a la fuerza muscular. Cabe mencionar que el modelo utilizado por estos investigadores es similar al modelo de esta investigación.

Conclusiones

Las características descriptivas de esta población, como se indica en los resultados, cumplieron el objetivo planeado en el diseño metodológico. La base de datos ya caracterizada, pudo correlacionar y asociar, dentro del marco empírico-teórico del modelo en cuestión, todas las mediciones de fenotipos intermedios y conductas de riesgo con los ejes metabólicos estudiados en esta investigación, y obtener conclusiones con respecto a la variación esperada de la DMO con el recambio óseo mineral, el eje insulino-glucosa y el metabolismo del tejido adiposo, dentro del contexto de los desórdenes de la composición corporal: osteoporosis, diabetes, y obesidad.

Es importante estudiar la relación entre la composición corporal, la distribución de masa grasa, la DMO y sus biomarcadores metabólicos, ya que se dirigen a predecir el riesgo de fracturas y a entender sus aspectos clínico-observacionales. Se demuestra que las mediciones de la composición corporal, cantidad de masa grasa y su distribución, así como la masa magra, explican la mayor parte de la variación tanto de la DMO como del CMO. Desde el punto de vista del cuidado y la atención de los pacientes a nivel preventivo, el conocimiento indica que el exceso de grasa no es favorecedor para el hueso, como ha sugerido este y otros estudios previos (Pollock *et al.*, 2011; 2007).

Los resultados del presente estudio también demuestran que una composición corporal con una mayor cantidad de masa magra es benéfica para el hueso. Por lo tanto, la traducción a los aspectos clínico-prácticos de esta investigación vienen a reafirmar la importancia de la recomendación de efectuar ejercicio físico regular, ya que esta actividad previene la pérdida de la masa muscular e incrementa los mecanismos que fortalecen el esqueleto (Runyan *et al.*, 2003). Más aún, dentro de la contribución a las prácticas preventivas en enfermería, esta investigación también reafirma la necesidad de efectuar mediciones de composición corporal, y no solamente la medición del peso, ya

que investigar y conocer los diferentes compartimentos incluyendo el sistema músculo-esquelético, permitirán efectuar una estrategia de tratamiento completa e individualizada en este tipo de alteraciones metabólicas.

Finalmente, es importante resaltar que la derivación del modelo de esta investigación de tesis podría tener implicaciones novedosas, ya que dado el avance de la investigación biomédica, hoy en día es posible incluir en el diseño y objetivos, mediciones biológicas más cercanas a las acciones de los genes, que darían lugar a un mejor entendimiento con su interacción con el medio ambiente. Este modelo podría servir para cualquier enfermedad compleja, común, altamente prevalente, como serían estudios de enfermedades mentales, de enfermedades cardiovasculares, de enfermedades gastrointestinales como colelitiasis, entre otros, ya que en todas existe una prevalencia elevada en nuestra población, son consideradas problemas de salud pública, y cada una de ellas presenta una interacción entre aspectos genéticos y del medio ambiente.

Limitaciones

Los hallazgos de este estudio deben ser interpretados a la luz de las siguientes limitaciones: el tamaño de muestra, la edad de la población, estrato socioeconómico y educativo, y la temporalidad de la información de un solo momento.

Con respecto al tamaño de la muestra, la definición de un estudio de muestra pequeña depende principalmente del objetivo del mismo. Se ha aceptado que los resultados deben de tener al menos un 95% de intervalos de confianza, y esta amplitud depende directamente del tamaño de la muestra. Los estudios con muestras grandes producen intervalos de confianza estrechos y por lo tanto, resultados más precisos. En general, un estudio con 20 sujetos, es considerado que tiene una muestra pequeña para la mayoría de las investigaciones. Este estudio constó de 75 participantes por lo que la muestra podría considerarse apropiada. Sin embargo, no deja de ser una limitante de acuerdo al objetivo del estudio (Machi *et al.*, 1997; Hackshaw, 2008).

Otra limitante se deriva de que la población estudiada presenta un nivel educativo y socioeconómico clasificado como de clase media-media alta. Aunque muchas de las conductas de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis es encontrada en estratos con un nivel socioeconómico y educativo de clase media baja y baja, estas conductas de riesgo también se presentan en poblaciones con estratos socioeconómicos y educativos elevados, como es el caso de este estudio (Varena *et al.*, 1999; Brennan *et al.*, 2009).

Las limitaciones teóricas para un muestreo no aleatorio comparado con un muestreo aleatorio, es la producción de un resultado significativo (valor p). Lo anterior ha dado lugar a que muchas investigaciones en el área de la salud, sean representadas inapropiadamente en sus resultados estadísticos. Por lo tanto, algunos de estos hallazgos podrían ser cuestionables. Este estudio implica un enfoque cuantitativo con una cuidadosa selección de las pruebas estadísticas, de acuerdo a los objetivos y al diseño metodológico. Sin embargo, se tuvo que adaptar el criterio de selección de un muestro no aleatorio por cuestiones de presupuesto y trabajo de campo (Williamson, 2003).

Otra limitante de la investigación es su diseño transversal, porque no se tiene el control de las variables en un tiempo determinado, ya que se limita a describir el fenómeno de estudio en un solo momento. Este tipo de estudios denominados también de prevalencia, estudian simultáneamente la exposición y la enfermedad o de un factor de riesgo en una población bien definida en un momento establecido. Esta medición simultánea no permite conocer la secuencia temporal de los acontecimientos y no es por tanto posible determinar si la exposición precedió a la enfermedad o viceversa, ya que en este estudio nuestra población es sana. Esta información es de gran utilidad para valorar el estado de salud de un grupo de personas específico y determinar sus necesidades. Así mismo sirven como todos los estudios descriptivos para formular hipótesis etiológicas (Perry, Potter & Elkin, 2012).

Entre otra limitante, con la aplicación del instrumento de frecuencia alimentaria se encontró una subestimación del consumo de vitamina D con respecto a los resultados obtenidos con el software Nutrikal®. En términos generales la vitamina D se subestima por las variaciones en las cantidades agregadas a los alimentos, lo cual dificulta la estimación de la ingestión de esta vitamina, ya que pocos alimentos la contienen, con excepción de los derivados de aceite de hígado de pescado, así como el huevo de aves alimentadas con dietas ricas en vitamina D. La concentración circulante de la 25[OH]D representa el mejor indicador del estado de nutrición en Vitamina D.

Recomendaciones para futuras investigaciones

Se sugiere realizar posteriormente un estudio de casos y controles para identificar a personas con alteración en su DMO y compararla con un grupo control apropiado. Este tipo de estudios permitirá identificar la relación entre uno o varios factores relacionados con la alteración de la DMO y se examinará comparando la frecuencia de exposición de factores de riesgo entre los casos y los controles. Este diseño de investigación es de los más utilizados y se le podría describir como un procedimiento epidemiológico analítico, no experimental con un sentido prospectivo, ya que partiendo del efecto, se estudiarán sus antecedentes y los cambios a través del tiempo. Sería apropiado efectuar la replicación de este diseño de investigación con una muestra más amplia y más representativa, incluyendo más fenotipos de conductas de riesgo y biomarcadores metabólicos.

En un futuro se intentará determinar fenotipos intermedios biológicos más específicos, para observar con mucho más precisión, las interacciones entre el gen y el ambiente con las conductas de riesgo que dan lugar a una alteración del estado de salud. Es necesario profundizar en la determinación de dichos fenotipos intermedios biológicos, a través de mediciones de endofenotipos moleculares que de alguna manera denotan la acción junto al gen, denominados fenotipos de expresión transcriptómica (mRNA), que al correlacionar con fenotipos antropométricos y con mediciones del

recambio óseo mineral, así como con parámetros metabólicos que involucran la actividad del tejido adiposo, la insulina y la fisiología ósea, darán las pautas para efectuar análisis de vinculación con las conductas de riesgo, teniendo como objetivo final la determinación de la variación esperada de la DMO.

El tener acceso a perfiles de expresión transcriptómica, tanto en ayuno como en postprandio, y a mediciones de fenotipos intermedios relacionados con la composición corporal y el metabolismo, así como determinaciones de conductas de riesgo para el desarrollo de una DMO disminuida, a través de la utilización y el análisis de los tejidos donde afecta la enfermedad metabólica, como son el sistema inmune (linfocitos), músculo y tejido adiposo subcutáneo. El fin último de esta estrategia será la generación de hipótesis a través de la detección de genes que predisponen a la susceptibilidad de riesgo para desarrollar osteoporosis. De esta manera se tendrá un abordaje conceptual, teórico y empírico sobre los aspectos genéticos y ambientales que influyen sobre la DMO con mucho más profundidad y explicar tres fenotipos continuos para un futuro integrarlas en una sola enfermedad como desórdenes de la composición corporal.

Referencias

- Agueda, L., Urreiziti, R., Bustamante, M., Jurado, S., Garcia-Giralt, N., & Balcells, S. (2010). Analysis of Three Functional Polymorphisms in Relation to Osteoporosis Phenotypes: Replication in a Spanish Cohort. *Calcified Tissue International*; 87:14–24.
- American Diabetes Association. ADA. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 33:S62–S69.
- American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, & The American Heart Association. (1999). Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*; 100(10):1132-3.
- Andreoli, A., Bazzocchi, A., Celi, M., Lauro, D., Sorge, R., Tarantino, U., & Guglielmi, G. (2011). Relationship between body composition, body mass index and bone mineral density in a large population of normal, osteopenic and osteoporotic women. *Radiologic Medicine*; 116(7):1115-23.
- Barzel, US. (1995). The skeleton as an ion exchange system: implications for the role of acid-base imbalance in the genesis of osteoporosis. *Journal of Bone Mineral Research*; 10:1431–6. Barzel, US., & Massey, LK. (1998). Excess dietary protein can adversely affect bone. *Journal of Nutrition*; 128:1051–3.
- Bastarrachea, R., Fuenmayor, R., Brajkovich, I., & Comuzzie, A. (2005). Entendiendo las causas de la obesidad a través de la biología celular del adipocito revisión. *Revista Venezolana de Endocrinología Metabólica*, 3(3), 20-29.
- [Belzeaux, R.](#), [Ibrahim, EC.](#), [Cermolacce, M.](#), [Fakra, E.](#), & [Azorin, JM.](#) (2012). Endophenotypes: the molecular biology point of view. *Encephale Journal*; 38 Suppl 3:S62-6.

- Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 69: 89–95.
- Blüher M. (2010). The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Current Opinion in Lipidology*; 21(1):38-43.
- Boden G., & Salehi S. (2013). Why does obesity increase the risk for cardiovascular disease?. *Current Pharmaceutical Desing*; 19(32):5678-83.
- Bonjour, JP., Chevalley, T., Ferrari, S., & Rizzoli R. (2009). Importancia y relevancia de la masa ósea máxima en la prevalencia de osteoporosis. *Salud Pública de México*; 51 (1):5-17.
- Bourges H., Casanueva E., & Rosado JL. (2005). Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases Fisiológicas I y II. México, Editorial Médica Panamericana.
- Bray G. (1987). Overweight is risking fate: definition, classification, prevalence, and risk. *Annals of the New York Academy of Sciences*;14-28.
- Brennan, SL., Pasco, JA., Urquhart, DM., Oldenburg, B., Hanna, F., & Wluka, AE. (2009). The association between socioeconomic status and osteoporotic fracture in population-based adults: a systematic review. *Osteoporosis International*; 20(9):1487-97.
- Brown, L., Streeten, E., Shapiro, J., McBride, D., Shuldiner, A., Peyser, P. & Mitchel, Braxton. (2005). Genetic and environmental influences on bone mineral density in pre- and post-menopausal women. *Osteoporosis International*; 16: 1849–1856.
- Byrne NM., Hills AP., Hunter GR., Weinsier R.L., Schutz & Yves. (2005). Metabolic equivalent: One size does not fit all. *Journal of Applied Physiology*; 99 (3): 1112–9.
- Chen, Z., Lohman, TG., Stini, WA., Ritenbaugh, C., Aickin, M. (1997) Fat or lean tissue mass: which one is the major determinant of bone mineral mass in healthy

postmenopausal women?. *Journal of Bone Mineral Research*;12(1):144-51.

Chevalley, T., Bonjour, JP., Van Rietbergen, B., Rizzoli, R., & Ferrari, S. (2012).

Fractures in Healthy Females Followed from Childhood to Early Adulthood Are Associated with Later Menarcheal Age and with Impaired Bone Microstructure at Peak Bone Mass. [revista electronica] *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97: 4174-4181.

Clark, P., Lavielle, P., Franco-Marina, F., Ramírez, E., Salmeron, J., Kanis, J.A., & Cummings, S.(2005). Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. *Osteoporosis International*; 16(12):2025-30.

Clark, P., Carlos, F., Barrera, C., Guzmán, J., Maetzel, A., Lavielle, P., Ramírez, E., Robinson, V., Rodríguez-Cabrera, R., Tamayo, J., & Tugwell, P. (2008). Direct costs of osteoporosis and hip fracture: an analysis for the Mexican healthcare system. *Osteoporosis International*; 19(3):269-76.

DeFronzo, RA. (2010). Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*; 53(7): 1270–1287. De Lago, A., Parada, T., & Somera, I. (2008). Prevalencia de osteoporosis en población abierta de la Ciudad de México. *Ginecología y Obstetricia de México*; 76(5):261-6.

Doherty, TM., Asotra, K., Fitzpatrick, LA., Qiao, JH., Wilkin, DJ., Detrano, RC., Dunstan, CR., Shah, PK., & Rajavashisth TB. (2003). Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A.* ;100(20):11201-6.

Douglas, CC., Lawrence, JC., Bush, NC., Oster, RA., Gower, BA., & Darnell, BE.(2007). Ability of the Harris Benedict formula to predict energy requirements differs with weight history and ethnicity. *Nutrition Research*; 27 (4):194-199.

Feinstein A.R. (1985). Clinical epidemiology: The architecture of clinical

research. Philadelphia, PA: WB Saunders.

- Felson, DT, Zhang, Y., Hannan, MT., & Anderson, JJ. (1993) Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 8, no. 5, pp. 567–573, 1993.
- Feskanich, D, Willett, WC., Stampfer, MJ., Colditz, GA. (1996). Protein consumption and bone fractures in women. *American Journal of Epidemiology*; 143 472 – 479.
- Filip, & Raszewski. (2009). Bone mineral density and bone turnover in relation to serum leptin, α -ketoglutarate and sex steroids in overweight and obese postmenopausal women. [Revista electronica] *Clinical Endocrinology*; 70, 214–220.
- Fields, DA., Kearney, JT., & Copeland, KC. (2006). MedGem hand-held indirect calorimeter is valid for resting energy expenditure measurement in healthy children. *Obesity (Silver Spring)*; 14(10):1755-61.
- Fon Tacer, K., Kuzman, D., Seliskar, M., Pompon, D., & Rozman, D. (2007). TNF- α interferes with lipid homeostasis and activates acute and proatherogenic processes. *Physiologic Genomics.*, 31(2):216-27.
- Gerend, MA., Erchull, MJ., Aiken, LS., & Maner, JK. (2006). Reasons and risk: Factors underlying women's perceptions of susceptibility to osteoporosis. *The European Menopause Journal*; Maturitas ;55 (3); 227-237.
- Greco, E., Fornari, R., Rossi, F., Santiemma, V., Prossomariti, G., Annoscia, C., Aversa, A., Brama, M., Marini, M., Donini, LM., Spera, G., Lenzi, A., Lubrano, C., & Migliaccio, S. (2010). A Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. [Revista electrónica] *International Journal Clinical Practice*; 64, 6, 817–820.
- Gundberg, CM., Markowitz, ME., Mizruchi, M. & Rosen, JF. (1985). Osteocalcin in Human Serum: A Circadian Rhythm, *The Journal of Clinical Endocrinology &*

Metabolism, 60:4, 736-739.

- Gutiérrez, JP., Rivera-Domarco, J., Shamah-Levy, T., Villalpando-Hernández, S., Franco, A., Cuevas-Nasu, L., Romero-Martínez, M., Hernández-Ávila, M., Romero M. y cols. (2012), Metodología: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México. *Instituto Nacional de Salud Pública*; 19-27.
- Hackshaw A. (2008). Small studies: strengths and limitations. *European Respiratory Journal*; 32:1141-1143.
- Hanlon, T. (2007). *Practical body composition guide*. India: Human Kinetics Publishers, Inc.
- Heymsfield, S., Lohman, T., Wang, Z. & Going, S. *Composición corporal*. México. McGraw Hill.
- Henderson, NK., Price, RI., Cole, JH., Gutteridge, DH., Bhagat, CI. (1995). Bone density in young women is associated with body weight and muscle strength but not dietary intakes. *Journal of Bone Mineral Research*;10(3):384-93.
- Herbert A., Gerry NP., McQueen MB., Heid IM., Pfeufer A., Illig T., Wichmann HE., Meitinger T., Hunter D., Hu FB., Colditz G., Hinney A., Hebebrand J., Koberwitz K., Zhu X., Cooper R., Ardlie K., Lyon H., Hirschhorn JN., Laird NM., Lenburg ME., Lange C., & Christman MF. (2006). A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science*. 312(5771):279-83.
- Hernandez-de Sosa, N., Athanasiadis, G., Malouf, J., Laiz, A., Marin, A., Herrera, S., Farrerons, J., Soria, JM., & Casademont, J. (2014). Heritability of bone mineral density in a multivariate family-based study. *Calcified Tissue International*; 94(6):590-6.
- Hipmair, G., Bohler, N., Maschek, W., Soriguer, F., Rojo-Martínez, G., Schimetta, W.,

- & Pichler, R. (2010). Serum leptin is correlated to high turnover in osteoporosis. *Neuroendocrinology letters*; Vol. 31, (1).
- Hivert, M., Sullivan, L., Fox, C., Nathan, D., D'Agostino, R., Wilson, P., & Meigs, J. (2008). Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 93(8), 3165-72.
- Hodges, J.S. & Pihlstrom, B.L. (1998). Software support for clinical studies: review of nQuery Advisor release 2.0, *Journal of Dental Research*, 77(3):525-6.
- Holecki M., Wiecek, A. (2010) Relationship between body fat mass and bone metabolism. *Polish Archives of Internal Medicine*; 120(9):361-7.
- Holsten, JE. (2009). Obesity and the community food environment: a systematic review. *Public Health Nutrition*, 12: 397– 405.
- Hsu, YH., Venners, SA., Terwedow, HA., Feng, Y., Niu, T., Li, Z., Laird, N., Brain, JD., Cummings, SR., Bouxsein, ML., Rosen, CJ., & Xu, X. (2006). Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*; 83(1):146-54.
- Ilich, JZ., & Kerstetter JE. (2000). Nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium. *Journal of the American College of Nutrition*; 19:715–737. Institute of Medicine. IOM. (2006). Genes, Behavior and the Social Environment. Moving beyond the nature/nurture Debate. *Washington, DC: National Academy Press*.
- International Diabetes Federation. Worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Disponible en: <http://www.idf.org>. The International Society for Clinical Densitometry. ISCD. Official positions of the ISCD, (2013). Disponible en: <http://iscd.org/documents/2013/07/2013-iscd-official-positions-adult.pdf>
- Kanis, JA., Melton, LJ III., Christiansen, C., Johnston, CC., & Khaltsev, N. (1994). The

- diagnosis of osteoporosis. *Journal Bone Mineral Research*; 9: 1137-1141.
- Kannus, P., Palvanen, M., Kaprio, J., Parkkari, J., and Koskenvuo, M. 1999. Genetic factors and osteoporotic fractures in elderly people: Prospective 25 year follow up of a nationwide cohort of elderly Finnish twins. *British Medical Journal*; 319: 1334–1337.
- Kershaw, EE. & Flier JS. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 89(6):2548-56.
- Kerstetter, JE., Looker, AC., & Insogna, KL. (2000). Low dietary protein and low bone density. *Calcification Tissue International*; 66:313.
- Kim, H., Tanaka, K., Amagai, H., & Suzuki, T. (2009). Age-related changes of body composition by dual-energy X-ray absorptiometry in Japanese men and women (in Japanese). *Environmental Health and Preventive Medicine*; 14:46–51 51.
- Kim, KC., Shin, DH., Lee, SY., Im, JA. & Lee, DC. (2010). Relation Between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. [Revista electronica] *Yonsei Medicine Journal*; 51(6):857-63.
- Kim, J., Lim, SY., & Kim, JH. (2008). Nutrient intake risk factors of osteoporosis in postmenopausal women Asia Pacific. [Revista electronica] *Journal of Clinical Nutrition*; 17 (2):270-275.
- Kung, WC., & Huang, QY. (2007). Genetic and environmental determinants of osteoporosis. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*; 7(1):26-32.
- Lachman, ME., & Weaver SL. (1998). Sociodemographic variations in the sense of control by domain: findings from the MacArthur studies of midlife. *Psychology and Aging*; 13(4):553-62.
- Lagerholm S., Park H.B., Luthman H., Grynpras M., McGuigan F., Swanberg M., & Akesson K. (2011). Identification of Candidate Gene Regions in the Rat by Co-Localization of QTLs for Bone Density, Size, Structure and Strength. *PLoS ONE*; 6, 7.

- Lafita J. (2003). Physiology and bone physiopathology. *Anales*, 26; 3.
- Laslett, LL., Lynch, J., Sullivan, TR., & Mcneil, JD. (2011). Osteoporosis education improves osteoporosis knowledge and dietary calcium: comparison of a 4 week and a one-session education course. *International Journal of Rheumatic Diseases*; 14: 239–247.
- Lazcano-Ponce, E., Tamayo, J., Díaz, R., Burguete, AI., & Salmerón, J. (2009). Tendencias de correlación para la densidad mineral ósea en mujeres mexicanas: pruebas de predisposición familiar. *Salud Pública de México*; 51, 1:S93-S99.
- Lee, JM., Okumura, MJ., Davis, MM., Herman, WH., & Gurney, JG. (2006). Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents. *Diabetes Care*; 29 (11): 2427-2432.
- Lentle, B., Cheung, AM., Hanley, DA., Leslie, WD., Lyons, D., Papaioannou, A., Atkinson, S., Brown, JP., Feldman, S., Hodsman, AB., Jamal, AS., Josse, RG., Kaiser, SM., Kvern, B., Morin S., Siminoski K., & Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada (2011). Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk. *Journal of the Canadian Association of Radiologists*; 62(4):243-50.
- Lewis, CE., McTigue, KM. Burke, LE., Poirier P., Eckel, RH., Howard, BV., Allison, DB., Kumanyika, S., & Pi-Sunyer, FX. (2009). Mortality, Health Outcomes, and Body Mass Index in the Overweight Range: A Science Advisory From the American Heart Association *Circulation*; 119:25, 3263-3271.
- Löfman, O., Larsson, L., & Toss, G. (2000). Bone mineral density in diagnosis of osteoporosis: reference population, definition of peak bone mass, and measured site determine prevalence. *Journal of Clinical Densitometry*; Summer, 3(2):177-86.
- López-Alvarenga, JC., Triana-Carmona, LY., & González-Barranco, J. (2003)

- Reliability and accuracy of a cardiovascular risk questionnaire and body shape figures for body size in Mexican obese subjects. *Revista de Investigación Clínica*; 55(5):511-8.
- Lyssenko, V. (2008). The transcription factor 7-like 2 gene and increased risk of type 2 diabetes: an update. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*.11(4):385-92.
- Ma, L., Oei, L., Jiang, L., Estrada, K., Chen, H., Wang, Z., Yu, Q., Zillikens, MC., Gao, X., & Rivadeneira, F. (2012). Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *European Journal of Epidemiology*; 27(5):319-32.
- Machin, D., Campbell, MJ., Fayers PM., Pinol APY., Eds. (1997). *Sample Size Tables for Clinical Studies*. 2nd Edn. Oxford, Blackwell Science.
- Makovey, J., Nguyen, TV., Naganathan, V., Wark, JD., Sambrook, PN. (2007). Genetic effects on bone loss in peri- and postmenopausal women: a longitudinal twin study. *Journal Bone Mineral Research*; 22(11):1773-80.
- Meleis, AI. (2005). *Theoretical nursing: development and progress*. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 25-48.
- Moliner-Urdiales, D., Ortega, FB., Vicente-Rodriguez, G., Rey-Lopez, JP., Gracia-Marco, L., Widhalm, K., Sjöström, M., Moreno, LA., Castillo, MJ., & Ruiz, JR. (2010). Association of physical activity with muscular strength and fat-free mass in adolescents: the HELENA study. *European Journal of Applied Physiology*; 109(6):1119-27.
- Mosca, LN., Goldberg, TB., da Silva, VN., da Silva, CC., Kurokawa, CS., Bisi Rizzo, AC., Corrente, JE. (2014). Excess body fat negatively affects bone mass in adolescents. *Nutrition*; 30(7-8):847-52. National Academy of Sciences. (2001). *Health and Behavior: The Interplay of Biological, Behavioral, and Societal Influences*. Disponible en: <http://www.nap.edu/catalog/9838.html>

[National Cholesterol Education Program III. NCEP. \(2001\). Disponible en:](#)

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>

National Osteoporosis Foundation. NOP. (2011). What is osteoporosis?. Disponible en:

<http://nof.org/articles/7>

Ng, MYM., Sham, PC., Paterson, AD., Chan, V., & Kung, AWC. (2006). Effect of Environmental Factors and Gender on the Heritability of Bone Mineral Density and Bone Size. *Annals of Human Genetics*; 70,428–438.

O'Donnell, CJ., & Elosua, R. (2008). Cardiovascular risk factors. Insights from framingham heart study. *Revista Española de Cardiología*; 61(3):299-310.

Ohmura, A., Kushida, K., Yamazaki, K., Okamoto, S., Katsuno, H., & Inoue T. (1997). Bone density and body composition in Japanese women. *Calcified Tissue International*; 61:117–22.

Ordovas, JM., & Shen, J. (2008). Gene-environment interactions and susceptibility to metabolic syndrome and other chronic diseases. *Journal of Periodontology* ;79.

Ottman, R. (1996). Gene-environment interaction: definitions and study designs. *Preventive Medicine*. 25(6):764-70.

Park, SJ., Lee, SH., Cho, DY., Kim, KM., Lee, DJ., & Kim, BT. (2013). Hair calcium concentration is associated with calcium intake and bone mineral density. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*; 83 (3): 154-61.

Parker M. (2001). Nursing theories and nursing practice. Philadelphia: F.A. Davis Company.

Parra, S., Romieu, I., Hernandez, M. (1996). Método de frecuencia de consumo de alimentos. En Madrigal, H. y Martínez, H. *Manual de Encuestas de dietas. Perspectivas en Salud Pública*, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, 111-120.

Parrott, R. (2014). Communicating about family health history: heredity, culture,

- iatrogenesis and the public good. *Journal Epidemiology Community of Health*; 2014-203874.
- Patti A, Gennari L, Merlotti D, Dotta F, Nuti R. (2013). Endocrine actions of osteocalcin. *International Journal of Endocrinology*; 2013:846480.
- Perry; AG., Potter, PA., & Elkin, MK. (2012). *Nursing Interventions and Clinical Skills*. 5^o Edition, USA, Elsevier.
- Piepkorn, B., Kann, P., Forst, T., Andreas, J., & Pfutzner J. (1997). Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research*; 29: 584–591, 1997.
- Pomara, F., Russo, G., & Gravante, G. (2006). Influence of family history to type 2 diabetes on the body composition and homeostasis model assessment: a comparison between young active and sedentary men. *Minerva Medicine*; 97(5):379-83.
- Polit, D., & Hungler, B. (2012). *Investigación Científica en Ciencias de la Salud*. 6ta. Ed. México D.F. McGraw-Hill Interamericana.
- Pollock, NK., Laing, EM., Hamrick, MW., Baile, CA., Hall, DB., & Lewis, RD. (2011). Bone and fat relationships in postadolescent black females: a pQCT study. *Osteoporosis International*; 22(2):655-65.
- Pollock, NK., Laing, EM., Baile, CA., Hamrick, MW., Hall, DB., & Lewis, RD. (2007). Is adiposity advantageous for bone strength? A peripheral quantitative computed tomography study in late adolescent females. *American Journal of Clinical Nutrition*; 86(5):1530-8.
- Ralston, SH. (2002). Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*; 87:2460–2466.
- Ralston, SH., & Crombrughe, B. (2006). Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes & Development*, 20(18): 2492–506.
- Rebbeck, TR. (2002). The contribution of inherited genotype to breast cancer. *Breast*

- Cancer Research*; 4(3):85-89.
- Rosen, CJ., & Bouxsein, ML. (2006). Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone?. *Nature Clinical Practice Rheumatology*; 2(1):35-43.
- Rosen, CJ. (2008). Bone remodeling, energy metabolism, and the molecular clock. *Cell Metabolism*; 7:7-10.
- Rosen, CJ., & Klibanski, A. (2009). Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *American Journal of Medicine*. 122(5):409-14.).
- Royall, PS., Troiano, RP., Johnson, MA., Kohl, HW., & Janet, E. (2008). Appendix 1. Translating Scientific Evidence about total amount and intensity of physical activity into Guidelines. *Physical Activity Guidelines for Americans*.
- Runyan, SM., Stadler, DD., Bainbridge, CN., Miller, SC., & Moyer-Mileur LJ. Familial resemblance of bone mineralization, calcium intake, and physical activity in early-adolescent daughters, their mothers, and maternal grandmothers. *Journal of American Dietetic Association*; 103(10):1320-5.
- St-Onge, MP., Rubiano, F., Jones, A. Jr, & Heymsfield, SB. (2004). A new hand-held indirect calorimeter to measure postprandial energy expenditure. *Obesity research*; 12(4):704-9.
- Samra, RA., Baba, NH., Torbay, N., Dib, L., & Fuleihan, G E-H. (2005). High Plasma Leptin Is Not Associated with Higher Bone Mineral Density in Insulin-Resistant Premenopausal Obese Women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 90(5):2588–2594.
- Shaffer, J., Kammerer, C., Bruder, J., Cole, S., Dyer, T., Almasy, L., Maccluer, J., Blangero, J., Bauer, R., Mitchell, B. (2009). Quantitative Trait Locus on Chromosome 1q Influences Bone Loss in Young Mexican American Adults. *Calcified Tissue International*; 84:75–84.
- Sherk, VD., Malone, SP., Bembem, MG., Knehans, AW., Palmer, IJ., & Bembem, DA.

- (2011). Leptin, fat mass, and bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women. *Journal of Clinical Densitometry*; 14(3):321-5.
- Schwartz, AV., Sellmeyer, DE., Ensrud, KE., Cauley, JA., Tabor, HK., Schreiner, P., Jamal, S., Black, D., & Cummings, SR. (1997). Older women with diabetes have an increased risk of fractures: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 86:32–38.
- Schwartz, AV., Sellmeyer, DE., Strotmeyer, ES., Tylavsky, FA., Feingold, KR., Resnick, HE., Shorr, RI., Nevitt, MC., Black, DM., Cauley, JA., Cummings, SR., Harris, TB. Health ABC Study. (2005). Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. *Journal of Bone and Mineral Research*. 20(4):596-603.
- Speakman, JR., Levitsky, DA., & Allison, DB. (2011) Set points, settling points and some alternative models: theoretical options to understand how genes and environments combine to regulate body adiposity. *Disease Models & Mechanisms*; 4:733–45.
- Schurch, MA., Rizzoli, R., Slosman, D., Vadas, L., Vergnaud, P., Bonjour, JP. (1998). Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*; 128 801 – 809.
- Swinburn, B., Egger, G., & Raza, F. (1999). Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Preventive Medicine*, 29(6 Pt 1):563–570.
- Takada, H., Washino, K., & Iwata, H. (1997). Risk factor for low bone mineral density among females: the effect of lean body mass. *The American Journal of Preventive Medicine*; 26:633–8.

- Tkatch, L., Rapin, CH., & Rizzoli, R., et al. (1992). Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *Journal of American College of Nutrition*; 11:519–25.
- Torgerson, D.J., Campbell, M.K., Thomas, R.E., & Reid, D.M. (1996). Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *Journal of Bone Mineral Research*; 11:293–297.
- Trichopoulou, A., Yiannakouris, N., Bamia, C., Benetou, V., Trichopoulos, D., & Ordovas, JM. (2008). Genetic predisposition, non-genetic risk factors and coronary infarct. *Archives of Internal Medicine*;168:891–896.
- Unger, R. (2003) The physiology of cellular liporegulation. *Annual Review of Physiology*, 65, 333-47.
- Van Harmelen, V., Reynisdottir, S., Eriksson, P., Thörne, A., Hoffstedt, J., Lönnqvist, F., & Arner, P. (1998). Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes*; vol. 47 no. 6 913-917.
- Varena, M., Binelli, L., Zucchi, F., Ghiringhelli, D., Gallazzi, M., & Sinigaglia, L. (1999). Prevalence of osteoporosis by educational level in a cohort of postmenopausal women. *Osteoporosis International*; 9 (3):236-41.
- Vogt, MT., Cauley, JA., Kuller, LH., & Nevitt, MC. (1997), Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures. *Journal of Bone Mineral Research.*; 12(2):283-9.
- Walker, LO., & Avant, K. (2005). Strategies for theory construction in nursing. 4 ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.
- Walker, MD., Babbar, R., Opotowsky, A., McMahon, DJ., Liu, G., & Bilezikian, JP. (2007). Determinants of bone mineral density in Chinese-American Women. *Osteoporosis International*; 18:471–478.
- Weedon, MN., McCarthy, MI., Hitman, G., Walker, M., Groves, CJ., Zeggini, E.,

- Rayner ,NW., Shields, B., Owen, KR., Hattersley, AT., & Frayling, TM. (2006). Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction. *PLoS Medicine*. 3(10):e374.
- Wells, JC., & Fewtrell, MS. (2006). Measuring body composition. *Archives of Disease in Childhood*; 91(7):612-7.
- Whitney, C., Warburton, DE., Frohlich, J., Chan, SY., McKay, H., & Khan, K. (2004). Are cardiovascular disease and osteoporosis directly linked? *Sports Medicine*. 34(12):779-807.
- Wildermuth, SA., Mesman, GR., & Ward, WL. (2013). Maladaptive eating patterns in children. *Journal of Pediatric Health Care*; 27(2):109-19.
- Williamson, GR. (2003), Misrepresenting random sampling? A systematic review of research papers in the Journal of Advanced Nursing. *Journal of Advancing Nursing*. 44(3):278-88.
- Willing, M., Sowers, M., Aron, D., Clark, MK., Burns, T., Bunten, C., Crutchfield, M., D'Agostino, D., Jannausch, M. (1998). Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *Journal of Bone Mineral Research*; 13(4):695-705.
- Willet, W. (2002). Balancing lifestyle and genomic research for disease prevention. *Science*, 269 (5568): 695–698.
- World Health Organization. WHO. (2010). Global Recommendations on Physical Activity for Health. World Health Organization. ISBN 978-92-4-159997-9. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es/>
- Yang, TL., Zhao, LJ., Liu, YJ., Liu, JF., Recker, RR., & Deng, HW. (2006). Genetic and environmental correlations of bone mineral density at different skeletal sites in females and males. *Calcified Tissue International*; 78(4):212-7.
- Zerwekh, JE., Ruml, LA., Gottschalk, F., & Pak, CY. (1998). The effects of twelve

weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *Journal of Bone Mineral Research*; 13(10): 1594–1601.

Zillikens, MC., Uitterlinden, AG., Van Leeuwen, JP., Berends, AL., Henneman, P., Van Dijk, KW., Oostra, BA., Van Duijn, CM., Pols, HA., & Rivadeneira, F. (2010). The role of body mass index, insulin, and adiponectin in the relation between fat distribution and bone mineral density. *Calcified Tissue International*; 86(2):116-25.

Zipori, D. (2006). The stem state: mesenchymal plasticity as a paradigm. *Current Stem Cell Research. Ther*;1:95-102.

Zwart, SR., Hargens, AR., Lee, SM., Macias, BR., Watenpaugh, DE., Tse, K., & Smith, SM. (2007). Lower body negative pressure treadmill exercise as a countermeasure for bed rest-induced bone loss in female identical twins. *Bone*, 40(2): 529–537.

Apéndices

Apéndice A

Consentimiento informado

La _____ estudiante del Doctorado en Ciencias de Enfermería de la UANL, me está invitando a participar en esta investigación que tiene el propósito de explicar la variación de la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres adultas a partir de las alteraciones de la composición corporal y parámetros metabólicos (fisiología ósea, eje insulina-glucosa, tejido adiposo) a través de conductas de riesgo (alimentación y actividad física). Me explicaron que el conocimiento que se obtenga de la investigación ayudará a identificar riesgos y realizar diagnósticos tempranos, especialmente entre las poblaciones más jóvenes.

Me comunicó que esta investigación la realizan en forma colaborativa la Facultad de Enfermería y la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León y el Instituto de Investigación Biomédica en San Antonio, Texas en Estados Unidos (*Texas Biomedical Research Institute*). Me informó que antes de realizar cualquier procedimiento del estudio deberé haber leído y comprendido cualquier duda acerca del protocolo del estudio. Una vez que yo haya aceptado participar en el estudio, firmaré el presente consentimiento

Me informó que se incluirán en el estudio 75 mujeres mayores de 18 años que hayan nacido y se encuentren viviendo en el estado de Nuevo León, que se consideren sanas. Me ha dicho que no pueden participar embarazadas, lactantes, personas con infecciones agudas, o que estén tomando medicamentos como antiinflamatorios. Se excluirán

mujeres con padecimientos como diabetes, hipotiroidismo, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, aunque se encuentren controladas con medicación.

Procedimientos

Me informaron que los procedimientos se llevan a cabo por un grupo de profesionales de la salud, debidamente entrenados y responsables, incluyendo personal de nutriología, enfermería, química, por lo que asistiré en una ocasión. Reitero que se me informó que antes de realizar cualquier procedimiento del estudio deberé haber leído y comprendido cualquier duda acerca del protocolo del estudio. Una vez que yo haya aceptado participar en el estudio, y habiendo firmado voluntariamente el presente consentimiento, participaría en los procedimientos que consisten en lo siguiente:

Visita para toma de muestras.

a) Me entregarán indicaciones vía correo electrónico o llamada telefónica para guardar ayuno de 8 a 10 hrs. especificando la ropa que es conveniente vestir. La cita será en la Facultad de Salud Pública y Nutrición. El tiempo total en esta visita será no más de dos horas.

b) Se tomarán la muestra de sangre en el laboratorio del Departamento de Endocrinología del Hospital Universitario de la UANL, por profesionales especializados entre 8:30 a.m. y 9:00 a.m. después de una noche de ayuno, para la evaluación de concentraciones de Leptina, $TNF\alpha$, Glucosa, Insulina y Osteocalcina; el total de sangre que me extraerán 20ml.

- c) En el Laboratorio de Composición Corporal de la Facultad de Salud Pública y Nutrición, personal profesional de enfermería y nutrición medirán estatura, peso, cintura, composición corporal (cantidad de grasa y músculo) y gasto energético (cuánta energía utilizo en reposo).
- d) Se realizará posteriormente una medición que se llama densitometría dual de rayos X (DXA), que es un estudio del estado de mis huesos y cantidad de grasa, la cual se efectúa por personal profesional calificado.
- e) Me realizarán una encuesta de historia clínica que incluye una frecuencia alimentaria para conocer mis hábitos de alimentación y la cantidad de actividad física que realizo.
- f) Concluido el procedimiento, me indicarán que los resultados me los entregarán después.

Me explicaron que la extracción de la muestra de sangre no molestará. Si posteriormente se presentara enrojecimiento, dolor o moretón muy grande avisaré a la investigadora principal, según las indicaciones y contactos que me dieron.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud he sido informado sobre el compromiso de proporcionarme información actualizada acerca de cualquiera de mis resultados y de los procedimientos efectuados. Así mismo, recibiré información pormenorizada de aspectos clínicos relevantes como por ejemplo: Las cifras de glucosa en la sangre, lo adecuado de mi peso, y la susceptibilidad a padecer enfermedades o riesgos generales para mi salud según mi alimentación y actividad física.

La muestra de sangre será procesada exclusivamente para los análisis que se especifican en la investigación; no pueden ser utilizadas para otros fines en México o en el extranjero.

También se me informó que puedo abandonar libremente el estudio en el momento que así lo decida, sin que me perjudique en los servicios de salud que usualmente recibo.

Si tengo preguntas sobre el estudio y los procedimientos que me van a realizar, me serán respondidas por alguna persona de las que participan en la investigación; podré hacer todas las que sean necesarias antes de firmar este documento. También estoy enterada(o) de que este proyecto se revisó por el Comité de Ética de la Facultad de Enfermería de la Universidad Autónoma de Nuevo León y que puedo contactar a la presidente al teléfono _____ en caso de dudas o de cualquier información que yo considere relevante relacionada con el estudio.

Me informaron que los datos que estoy proporcionando y toda la información que se obtenga de las muestras que me han tomado, serán resguardados y mi nombre no será dado a conocer en ningún momento. Estoy de acuerdo en que anoten mi dirección y teléfono para que puedan comunicarse conmigo o visitarme si es necesario. Me han informado que los resultados serán publicados en revistas médicas especializadas, pero mi identidad personal no será revelada.

Consentimiento para participar en el estudio de investigación.

_____ me explicó y dio a conocer en qué consiste el estudio incluyendo los posibles riesgos y beneficios de mi participación, así como que puedo decidir libremente dejar de participar en cualquier momento que lo desee.

Nombre y firma del participante

Fecha

Dirección: _____

Teléfono: _____

Segundo teléfono: _____

Nombre y firma del investigador

Fecha

Nombre y firma del primer testigo

Fecha

(Dirección y relación con el participante)

Nombre y firma del segundo testigo

Fecha

(Dirección y relación con el participante)

Sello del Comité de Ética

Nombre de la Persona que firma y autoriza _____

Rúbrica _____

Apéndice B

Procedimientos antropométricos y de DXA estandarizados

Peso

El peso se registró con el mínimo de ropa (sin zapatos), siempre en la misma báscula clínica, que debe ser ajustada y calibrada en forma periódica. El registro se efectuó en la mañana en ayunas y después de que haya orinado y defecado.

Estatura

Para la obtención de la estatura, el participante se colocó de espalda hacia la pared completamente erguida, con la cabeza, omóplatos y glúteos en contacto con el estadímetro, sin calzado y con los talones juntos. La cabeza se colocó de tal forma de una línea imaginaria entre el borde auditivo superior y el borde inferior de la órbita (Plano de Frankfort). Mientras que el participante se mantiene completamente erguido, se colocó el dispositivo de medición horizontal hacia la porción más alta de la cabeza, se presionó el cabello, y se realizó la medición.

Circunferencia de cintura

Para la medición de la circunferencia de cintura (CC), se colocó la cinta alrededor de lo que visiblemente es la parte más angosta del abdomen, asegurándose que la cinta se mantenga horizontal por la parte de la espalda, donde permanecieron paradas, con los pies juntos y con los brazos cruzados pegados al pecho.

Densitometría dual de rayos X

La composición corporal y la densidad ósea de cuerpo completo se midieron por densitometría dual de rayos X. Con el DXA se midió la masa magra, previa a cada medición, el aparato se calibró durante 5-10 minutos de acuerdo a las especificaciones del proveedor. Para este fin se usó un “bloque de calibración estándar”, el cual es

provisto por el fabricante. Las mediciones se realizaron una sola vez con el Lunar Prodigy Advance de GE Health Care (GE Lunar Radiation Corp, Madison, WI). Dicho instrumento utiliza un potencial constante de rayos X de 78 kVp, con un filtro de borde-K, el cual sirve para asegurar la radiación estable de energía de 40 a 70 KeV. El DXA utiliza dos niveles de energía para diferenciar el nivel óseo, la masa magra y la masa grasa. La radiación a la que somete el sujeto es mínima ($<1 \mu\text{Sv}$) y por lo tanto no se considera de riesgo. Los participantes a medir no usaron prendas que tengan algún metal, como cinturones, cierres de metal, botones, broches, etc. De ser así, se le sugirió usar una bata especial para la prueba. Inclusive se les solicitó remover aretes, anillos medallas, etc.

Durante la medición el sujeto permaneció en decúbito y sin movimiento sobre la plataforma de exploración del DXA. La fuente de rayos X (bajo la plataforma) y el detector (brazo movable colocado por arriba de la plataforma) se movieron en sincronía, mientras la fuente de rayos X atravesó el cuerpo completo. La duración de esta medición fue de 15 minutos aproximadamente. El software reportó las estimaciones de composición corporal: masa magra (Kg), masa grasa (Kg), porcentaje de grasa, densidad mineral ósea (mg/cm^2), índice de masa corporal, considerando la atenuación a dos niveles de energía en las regiones sin hueso. Las mediciones se determinarán de acuerdo a las especificaciones del proveedor.

Los resultados de la DMO se expresaron como scores de T y Z, los cuales son utilizados clínicamente para predecir riesgo de fracturas. La puntuación T es una medida de la desviación de la población media esperada de la masa ósea adulta joven. Clínicamente, se utiliza para predecir el riesgo de fractura. La puntuación Z es la medida

de la desviación de la población media esperada emparejada por edad de la población de referencia.

Apéndice C

Cuestionario de frecuencia de consumo

Fecha de aplicación _____ ID _____
 Nombre _____ Edad _____ Sexo _____
 Lugar de nacimiento (estado) _____ Teléfono cel _____
 Ocupación _____ Asalariado SI NO
 Marque con una cruz (X) su estado civil

1) Soltero(a)	2) Casado(a)	3) Divorciado(a)	4) Viudo(a)	5) Unión Libre	6) Separado(a)
---------------	--------------	------------------	-------------	-------------------	-------------------

¿Cuál es su escolaridad máxima? Marque con una cruz (X)

1) Primaria	2) Secundaria	3) Preparatoria o Vocacional	4) Carrera técnica o comercial	5) Licenciatura o posgrado
----------------	------------------	---------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

INSTRUCCIONES:

1. Marque con una cruz (X) el cuadro que corresponda a su **CONSUMO SEMANAL** de cada alimento.
2. Marque con otra cruz (X) el **TAMAÑO DE LA PORCIÓN POR DÍA**.
3. Si ese alimento **NUNCA** lo consume, marque solamente su **CONSUMO SEMANAL** y pase a la siguiente pregunta. Ya **NO** es necesario que marque el tamaño de la porción por día.
4. Es necesario que conteste **TODAS** las preguntas. **GRACIAS**.

EJEMPLO: Si todos los días come frutas, deberá marcar en la columna de **CONSUMO SEMANAL** el cuadro que dice “De 4 a 7 días por semana” y si considera que come **MÁS** de 2 tazas **POR DÍA** márkuelo en la columna de **TAMAÑO DE LA PORCIÓN**. Y pase a la siguiente pregunta.

ALIMENTO	CONSUMO SEMANAL				TAMAÑO DE LA PORCIÓN POR DÍA (Tazas)		
	Nunca	Rara vez	De 1 a 3 días por semana	De 4 a 7 días por semana			
Frutas				X	MENOS de 2	2	MÁS de 2

1. LÁCTEOS	CONSUMO SEMANAL				TAMAÑO DE LA PORCIÓN POR DÍA (Tazas)		
	Nunca	Rara vez	De 1 a 3 días por semana	De 4 a 7 Días por semana			
a. Leche entera					MENOS de 1	1	MÁS de 1
b. Leche descremada (light)					MENOS de 1	1	MÁS de 1
c. Yogurt de leche entera					MENOS de 1	1	MÁS de 1
d. Yogurt de leche descremada					MENOS de 1	1	MÁS de 1

2.QUESOS Y EMBUTIDOS	CONSUMO SEMANAL				TAMAÑO DE LA PORCIÓN POR DÍA (Rebanadas)		
	Nunca	Rara vez	De 1 a 3 días por semana	De 4 a 7 días por semana			
a. Queso Oaxaca, panela, o fresco *cottage(cantidad)					MENOS de 2	2	MÁS de 2
b. Queso amarillo, manchego o Chihuahua					MENOS de 2	2	MÁS de 2

c. Embutidos (jamón, mortadela, salami, etc.) *salchichas(piezas)					MENOS de 2	2	MÁS de 2
---	--	--	--	--	---------------	---	-------------

3.HUEVO	CONSUMO SEMANAL				TAMAÑO DE LA PORCIÓN POR DÍA		
	Nunca	Rara vez	De 1 a 3 días por semana	De 4 a 7 días por semana			
a. Huevo (revuelto , estrellado ,cocido, tibio etc)					1 pieza	2 piezas	3 o MÁS piezas

4.CARNES	CONSUMO SEMANAL				TAMAÑO DE LA PORCIÓN POR DÍA		
	Nunca	Rara vez	De 1 a 3 días por semana	De 4 a 7 días por semana			
a. Carne de res (bistec, falda, pierna, cuete, etc.)					MENOS de 1 bistec	1bistec	MÁS de 1 bistec
b. Carne de cerdo (lomo, costillas, etc.)					MENOS de 2trozos	2 trozos	MÁS de 2 Trozos
c. Pollo Muslo o pechuga					MENOS de 1 muslo	1 muslo	MÁS de 1muslo
d. Pescados y mariscos (Piezas o filetes)					MENOS de 1 filete	1 filete	MÁS de 1 Filete
e. Carnes fritas (milanesa, pechuga empanizada, filete					MENOS de 1 pieza	1 pieza	MÁS de una pieza

de pescado empanizado, mojarra frita, etc.)							
---	--	--	--	--	--	--	--

* Si es posible cuantificar por piezas, Describir al reverso

5.FRUTAS Y VERDURAS	CONSUMO SEMANAL				TAMAÑO DE LA PORCIÓN POR DÍA		
	Nunca	Rara vez	De 1 a 3 días por semana	De 4 a 7 días por semana			
a.* Frutas					MENOS de 2 tazas	2 tazas	MÁS de 2 tazas
b. *Verduras					MENOS de 2 tazas	2 tazas	MÁS de 2 tazas

6.PAN Y CEREALES	CONSUMO SEMANAL				TAMAÑO DE LA PORCIÓN POR DÍA		
	Nunca	Rara vez	De 1 a 3 días por semana	De 4 a 7 días por semana			
a. Pan dulce					MENOS de 1 pieza	1 pieza	MAS de 1 pieza
b. Pasteles, galletas dulces, buñuelos, pastelillos con chocolate y crema, etc.					MENOS de 1 pieza	1 pieza	MAS de 1 pieza
Avena, salvado, arroz, sopa de pasta, espagueti, etc.					MENOS de 1 taza	1 taza	MAS de 1 Taza
Tortillas					MENOS de 4 piezas	4 piezas	MAS de 4 piezas

Bolillo					MENOS de 1 pieza	1 pieza	MÁS de 1 pieza
Cereales azucarados					MENOS de 1 taza	1taza	MÁS de 1 taza
Frijoles, habas, lentejas, garbanzo					MENOS de 1 taza	1taza	MÁS de 1 taza

7.GRASAS	CONSUMO SEMANAL				TAMAÑO DE LA PORCIÓN POR DÍA		
	Nunca	Rara vez	De 1 a 3 días por semana	De 4 a 7 días por semana			
a. Mantequilla, margarina, mayonesa, crema, manteca, *chorizo, tocino y aguacate.(describir cantidad, rebanada o pieza.)					MENOS de 2 cucharad as	2 cucha radas	MÁS de 2 cucharad as

8.COMIDA RAPIDA	CONSUMO SEMANAL				TAMAÑO DE LA PORCIÓN POR DÍA		
	Nunca	Rara vez	De 1 a 3 días por semana	De 4 a 7 días por semana			
a. Papas fritas, a la francesa, chicharrones, churrITOS, etc.					MENOS de 1 bolsa	1 bolsa	MÁS de 1 bolsa
b. Tacos, quesadillas y tamales					MENOS de 2 piezas	2 piezas	MÁS de 2 piezas

c. Sopes, gorditas, pambazos, huaraches, etc					MENOS de 1 pieza	1 pieza	MAS de 1 pieza
d. Tortas y hamburguesas					MENOS de 1 pieza	1 pieza	MAS de 1 pieza
e. Pizza					MENOS de 2 rebanadas	2 rebanadas	MAS de 2 rebanadas

9.GOLOSINAS	CONSUMO SEMANAL				TAMAÑO DE LA PORCIÓN POR DÍA		
	Nunca	Rara vez	De 1 a 3 días por semana	De 4 a 7 días por semana			
a. Paleta de dulce, caramelos, chiclosos, chocolates, paletones, tamarindo con chile, etc.					MENOS de 2 piezas	2 piezas	MÁS de 2 piezas

10. BEBIDAS	CONSUMO SEMANAL				TAMAÑO DE LA PORCIÓN POR DÍA		
	Nunca	Rara vez	De 1 a 3 días por semana	De 4 a 7 días por semana			
a. Refrescos, bebidas dulces y jugos enlatados					MENOS de 1 vaso	1 vaso	MÁS de 1 vaso
b. Bebidas dietéticas (sin azúcar) incluyendo refrescos de dieta					MENOS de 1 vaso	1 vaso	MÁS de 1 vaso

Apéndice D
Cuestionario de datos clínicos

Antecedentes heredofamiliares

Padre	Madre	Hermanos	Hermanas
() Diabetes	() Diabetes	() Diabetes	() Diabetes
() Obesidad	() Obesidad	() Obesidad	() Obesidad
() Osteoporosis	() Osteoporosis	() Osteoporosis	() Osteoporosis
() Fracturas	() Fracturas	() Fracturas	() Fracturas

Lugar de Nacimiento (Estado):	Paterno	Materno
Abuela		
Abuelo		
Madre		

1. Sí se ha fracturado algún hueso, ¿Cuál(es) de estos huesos se ha fracturado?

- | | | | |
|-----------------------------|-------|-------|-------------|
| 1. Cadera | 1. Sí | 2. No | Edad: _____ |
| 2. Muñeca | 1. Sí | 2. No | Edad: _____ |
| 3. Columna vertebral | 1. Sí | 2. No | Edad: _____ |
| 4. Tobillo | 1. Sí | 2. No | Edad: _____ |
| 5. Fémur | 1. Sí | 2. No | Edad: _____ |
| 6. Otro (especificar) _____ | | | |

2. ¿A qué edad fue su primera menstruación? _____

3. ¿Cuántas veces ha estado embarazada? (incluyendo abortos y partos a término) _____ veces.

4. ¿Cuántos de estos embarazos llegaron a término? _____

5. ¿Qué edades tienen sus hijos? _____

6. ¿Alguna vez el médico le diagnosticó diabetes gestacional durante alguno de sus embarazos? 1. Si 2. No

7. ¿En cuántos de sus embarazos tuvo diabetes gestacional? _____ Embarazos.

8. Toma anticonceptivos orales: 1. Si 2. No

9. ¿Cuánto tiempo ha estado tomando anticonceptivos orales?

() Días () Semanas () Meses () Años

Ejercicio y hábitos

10. Durante el último año, ¿ha llevado una rutina de ejercicio, como caminatas, trotar, natación, tenis, baloncesto, etc.?

1. Si 2. No

11. En promedio, ¿la rutina de ejercicio que realiza en el último año, por cuánto tiempo lo ha hecho?

1. Por días

2. Por semanas

3. Por meses

12. ¿Qué tipo de ejercicio realiza?

1. Prácticamente cero ejercicios, trabajo de escritorio (Sedentarismo)

2. Ejercicio ligero 1-3 días/semana (Actividad ligera)

3. Ejercicios/deportes 3-5 días a la semana (Actividad moderada: bicicleta, caminata, 2-4 hr/sem)

4. Ejercicio extenuante/deportes 6-7 días a la semana (Muy activo: escaladora, trote, tenis, 7-10 hr/sem)

5. Ejercicio extremo, maratonistas, fisiculturistas (Actividad extrema)

13. ¿Con qué frecuencia toma usted algún tipo de bebida alcohólica, como cerveza, vino, licor, etc.: (Circule la respuesta)

1. Diario

2. Tres o cuatro veces a la semana

3. Una vez a la semana

4. Dos veces al mes

5. Menos de una vez al mes

6. Nunca

14. Aproximadamente, ¿cuántas bebidas alcohólicas toma (cerveza, vino, licores)_____bebidas

15. ¿Está tomando suplementos alimenticios? 1. Si 2. No

16. Especifique que tipo de suplemento alimenticio suele usar: 1. Multivitamínicos 2. Calcio 3. Vitamina D 4. Omegas
5. Ácido fólico 6. Vitamina C 7. Otros
17. ¿En promedio, cuántas horas duerme durante la noche? _____

Apéndice E

Factor de actividad

Factor de Actividad en Mujeres

Sedentarismo = $BMR \times 1.2$ (prácticamente cero ejercicio, trabajo de escritorio)

Actividad ligera = $BMR \times 1.375$ (ejercicio ligero 1-3 días/semana)

Actividad moderada = $BMR \times 1.55$ (ejercicios/deportes 3-5 días a la semana)

Muy Activo = $BMR \times 1.725$ (ejercicio extenuante/deportes 6-7 días a la semana)

Actividad Extrema = $BMR \times 1.9$ (ejercicio extremo, maratonistas, fisiculturistas)

Factor de Actividad en Hombres

Sedentarismo = $BMR \times 1.2$ (prácticamente cero ejercicio, trabajo de escritorio)

Actividad ligera = $BMR \times 1.375$ (ejercicio ligero 1-3 días/semana)

Actividad moderada = $BMR \times 1.55$ (ejercicios/deportes 3-5 días a la semana)

Muy Activo = $BMR \times 1.725$ (ejercicio extenuante/deportes 6-7 días a la semana)

Actividad Extrema = $BMR \times 1.9$ (ejercicio extremo, maratonistas, fisiculturistas)

Fuente: Factor de actividad del método FAO/OMS/ONU

Medición del Índice Metabólico en Reposo

MedGem es un aparato innovativo y portátil que mide el índice metabólico en reposo (IMR) científicamente, a través de simplemente soplar aire por la boquilla plástica del mismo. Detecta el número de calorías que una persona quema estando en reposo a través del volumen de oxígeno ajustado y absoluto. Esta medición representa el total de aproximadamente el 70% de las calorías que el cuerpo necesita quemar para mantener sus funciones básicas. Si nuestro IMR es bajo en ayunas, tendremos tendencia a acumular más grasa.

En este estudio, el medir IMR servirá para determinar el balance energético de las mujeres estudiadas

Apéndice F

Equivalente metabólico (MET)

Actividad Física	MET
Actividad de intensidad ligera	<3
Dormir	0.9
Ver la televisión	1.0
Escribir a mano, trabajo de escritorio, escribir computadora	1.8
Caminar (2.7 km/h), en terreno plano, pasear, muy lento	2.3
Caminar (4 km/h)	2.9
Actividad de intensidad moderada	3 a 6
Bicicleta estacionaria, 50 watts, con esfuerzo muy ligero	3.0
Caminar (4.8 km/h)	3.3
Calistenia, ejercicios en casa, esfuerzo general leve o moderado	3.5
Caminar (5.5 km/h)	3.6
Bicicleta (16 km/h), por ocio, trabajo o placer	4.0
Bicicleta estacionaria, 100 watts, esfuerzo leve	5.5
Actividad de intensidad vigorosa	> 6
Trotar, en general	7.0
Calistenia (por ejemplo: flexiones, abdominales, levantamiento de pesas) gran esfuerzo vigoroso	8.0
Correr, trotar, en algún lugar	8.0
Saltar la cuerda	10.0

OMS

Apéndice G

Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov

Variable	Kolmogorov-Smirnov (Lilliefors corrección)		
		<i>df</i>	Significancia
Edad	.152	75	.001
Energía (Kcal)	.116	75	.014
Proteínas	.119	75	.010
Calcio	.112	75	.021
Mets Actividad	.162	75	.001
IMC	.148	75	.001
Cintura	.114	75	.017
% Grasa	.082	75	*.200
Masa grasa	.125	75	.006
Masa magra	.063	75	*.200
CMO	.062	75	*.200
DMO total	.080	75	*.200
DMO Columna	.084	75	*.200
DMO Fémur	.090	75	*.200
DMO Antebrazo	.101	75	.054
Glucosa	.135	75	.002
Insulina	.178	75	.001
Osteocalcina	.071	75	*.200
Leptina	.103	75	.045
TNF α	.332	75	.001

*Este es el límite inferior de la verdadera significancia

Apéndice H

Correlaciones Bivariadas

Matriz de coeficiente de correlación de Pearson para la DMO total y fenotipos intermedios de composición corporal

Variable	DMO Total	IMC	Cintura	%Grasa	Grasa Kg	Masa Magra
DMO total	1					
IMC	.395**	1				
Cintura	.322**	.888**	1			
%Grasa	.147	.786**	.711**	1		
Grasa Kg	.367**	.944**	.873**	.888**	1	
Masa magra	.477**	.349**	.401**	-.172	.247*	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Spearman para la DMO total y fenotipos intermedios de composición corporal

Variable	DMO Total	IMC	Cintura	%Grasa	Grasa Kg	Masa Magra
DMO total	1					
IMC	.349**	1				
Cintura	.283*	.884**	1			
%Grasa	.198	.821**	.729**	1		
Grasa Kg	.334**	.917**	.855**	.929**	1	
Masa magra	.463**	.288**	.310**	-.169	.151	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Pearson para la DMO total y fenotipos intermedios de biomarcadores metabólicos

Variable	DMO total	Glucosa	Insulina	Leptina	TNF α	Osteocalcina
DMO total	1					
Glucosa	.022	1				
Insulina	.175	.427**	1			
Leptina	.033	.287*	.569**	1		
TNF α	.085	.011	-.026	.029	1	
Osteocalcina	-.389**	-.004	-.239*	-.286*	-.072	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Spearman para la DMO total y fenotipos intermedios de biomarcadores metabólicos

Variable	DMO total	Glucosa	Insulina	Leptina	TNF α	Osteocalcina
DMO total	1					
Glucosa	.086	1				
Insulina	.145	.335**	1			
Leptina	.106	.257*	.525**	1		
TNF α	-.052	.122	.091	.196	1	
Osteocalcina	-.407**	-.121	-.296*	-.437**	-.179	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Pearson para la DMO total y conductas de riesgo de alimentación y actividad física

Variable	DMO total	Kcal	Proteínas	Calcio	Vitamina D	METs
DMO total	1					
Kcal	.053	1				
Proteínas	.151	.656**	1			
Calcio	.070	.325**	.242*	1		
Vitamina D	.157	.175	.391**	.250*	1	
METs	.107	-.120	.004	.180	.059	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Spearman para la DMO total y conductas de riesgo de alimentación y actividad física

Variable	DMO total	Kcal	Proteínas	Calcio	Vitamina D	METs
DMO total	1					
Kcal	-.039	1				
Proteínas	.128	.570**	1			
Calcio	.029	.369**	.257*	1		
Vitamina D	.182	.149	.289*	.282*	1	
METs	.171	-.186	-.066	.111	.003	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Pearson para el recambio óseo (osteocalcina) y fenotipos intermedios de composición corporal

Variable	Osteo	IMC	Cintura	%Grasa	Grasa Kg	Masa Magra
Osteo	1					
IMC	-.489**	1				
Cintura	-.518**	.888**	1			
%Grasa	-.458**	.786**	.711**	1		
Grasa Kg	-.487**	.944**	.873**	.888**	1	
Masa magra	-.045	.349**	.401**	-.172	.247*	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Spearman para el recambio óseo (osteocalcina) y fenotipos intermedios de composición corporal

Variable	Osteo	IMC	Cintura	%Grasa	Grasa Kg	Masa Magra
Osteo	1					
IMC	-.519**	1				
Cintura	-.529**	.884**	1			
%Grasa	-.495**	.821**	.729**	1		
Grasa Kg	-.507**	.917**	.855**	.929**	1	
Masa magra	-.014	.288**	.310**	-.169	.151	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Pearson para el recambio óseo mineral (osteocalcina) y fenotipos intermedios de biomarcadores metabólicos

Variable	Osteo	Glucosa	Insulina	Leptina	TNF α
Osteocalcina	1				
Glucosa	-.004	1			
Insulina	-.239*	.427**	1		
Leptina	-.286*	.287*	.569**	1	
TNF α	-.072	.011	-.026	.029	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Spearman para el recambio óseo mineral (osteocalcina) y fenotipos intermedios de biomarcadores metabólicos

Variable	Osteo	Glucosa	Insulina	Leptina	TNF α
Osteocalcina	1				
Glucosa	-.121	1			
Insulina	-.296*	.335**	1		
Leptina	-.437**	.257*	.525**	1	
TNF α	-.179	.122	.091	.196	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

*Matriz de coeficiente de correlación de Pearson para el recambio ósea mineral
(osteocalcina) y conductas de riesgo de alimentación y actividad física*

Variable	Osteo	Kcal	Proteínas	Calcio	Vitamina D	METs
Osteocalcina	1					
Kcal	-.036	1				
Proteínas	.033	.656**	1			
Calcio	.028	.325**	.242*	1		
Vitamina D	.031	.175	.391**	.250*	1	
METs	.305**	-.120	.004	.180	.059	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

*Matriz de coeficiente de correlación de Spearman para el recambio ósea mineral
(osteocalcina) y conductas de riesgo de alimentación y actividad física*

Variable	Osteo	Kcal	Proteínas	Calcio	Vitamina D	METs
Osteocalcina	1					
Kcal	-.083	1				
Proteínas	.047	.570**	1			
Calcio	.020	.369**	.257*	1		
Vitamina D	.022	.149	.289*	.282*	1	
METs	.236*	-.186	-.066	.111	.003	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Pearson para el puntaje de riesgo de la herencia y fenotipos intermedios de composición corporal

Variable	Puntaje de riesgo	IMC	Cintura	%Grasa	Grasa Kg	Masa Magra
Puntaje riesgo	1					
IMC	.233*	1				
Cintura	.212	.888**	1			
%Grasa	.146	.786**	.711**	1		
Grasa Kg	.245*	.944**	.873**	.888**	1	
Masa magra	.137	.349**	.401**	-.172	.247*	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Spearman para el puntaje de riesgo de la herencia y fenotipos intermedios de composición corporal

Variable	Puntaje de riesgo	IMC	Cintura	%Grasa	Grasa Kg	Masa Magra
Puntaje riesgo	1					
IMC	.294*	1				
Cintura	.201	.884**	1			
%Grasa	.189	.821**	.729**	1		
Grasa Kg	.264*	.917**	.855**	.929**	1	
Masa magra	.119	.288**	.310**	-.169	.151	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Pearson para el puntaje de riesgo de la herencia y fenotipos intermedios de biomarcadores metabólicos

Variable	Puntaje de riesgo	Insulina	Glucosa	Leptina	TNF α	Osteocalcina
Puntaje riesgo	1					
Insulina	.122	1				
Glucosa	.105	.427**	1			
Leptina	.245*	.569**	.287*	1		
TNF α	-.105	-.026	.011	.029	1	
Osteocalcina	-.020	-.239*	-.004	-.286*	-.072	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Spearman para el puntaje de riesgo de la herencia y fenotipos intermedios de biomarcadores metabólicos

Variable	Puntaje de riesgo	Insulina	Glucosa	Leptina	TNF α	Osteocalcina
Puntaje riesgo	1					
Insulina	.090	1				
Glucosa	.051	.335**	1			
Leptina	.214	.525**	.287*	1		
TNF α	-.097	.091	.011	.196	1	
Osteocalcina	-.017	-.296*	-.004	-.437**	-.179	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Pearson para el puntaje de riesgo de la herencia y conductas de riesgo de alimentación y actividad física

Variable	Puntaje de riesgo	Kcal	Proteínas	Calcio	Vitamina D	METs
Puntaje riesgo	1					
Kcal	-.026	1				
Proteínas	-.202	.656**	1			
Calcio	.068	.325**	.242*	1		
Vitamina D	-.086	.175	.391**	.250*	1	
METs	-.006	-.120	.004	.180	.059	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Spearman para el puntaje de riesgo de la herencia y conductas de riesgo de alimentación y actividad física

Variable	Puntaje de riesgo	Kcal	Proteínas	Calcio	Vitamina D	METs
Puntaje riesgo	1					
Kcal	-.011	1				
Proteínas	-.161	.570**	1			
Calcio	.048	.369**	.257*	1		
Vitamina D	-.070	.149	.289*	.282*	1	
METs	-.005	-.186	-.066	.111	.003	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Pearson para el puntaje de riesgo de la herencia y la densidad mineral ósea total y regional

Variable	Puntaje de riesgo	CMO	DMO Total	DMO Columna	DMO Fémur	DMO Antebrazo
Puntaje riesgo	1					
CMO	.052	1				
Total	.008	.838**	1			
Columna	-.152	.623**	.681*	1		
Fémur	-.099	.636**	.800**	.617**	1	
Antebrazo	.023	.496**	.483**	.303**	.354**	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Matriz de coeficiente de correlación de Spearman para el puntaje de riesgo de la herencia y la densidad mineral ósea total y regional

Variable	Puntaje de riesgo	CMO	DMO Total	DMO Columna	DMO Fémur	DMO Antebrazo
Puntaje riesgo	1					
CMO	.066	1				
Total	.014	.820**	1			
Columna	-.155	.601**	.674**	1		
Fémur	-.098	.597**	.784**	.577**	1	
Antebrazo	.010	.494**	.471**	.324**	.370**	1

* $p < .05$ ** $p < .01$

Apéndice I

Análisis Multivariado

Análisis multivariado de DMO de columna, fémur y antebrazo como fenotipos dependientes con antecedente heredofamiliar, fenotipos intermedios y conductas de riesgo.

Variable	<i>f</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>
Puntaje de riesgo	.603	1	.616
Glucosa	.131	1	.941
Insulina	3.307	1	.026*
Osteocalcina	2.441	1	.073
Leptina	2.187	1	.099
TNF α	.745	1	.529
IMC	.273	1	.845
Cintura	3.217	1	.029*
Masa grasa	1.300	1	.283
Masa magra	3.095	1	.034*
Calcio	.550	1	.650
Proteínas	.928	1	.433
Mets	.995	1	.959

Columna R^2 ajustada = .233, Fémur R^2 ajustada =.244, Antebrazo R^2 ajustada =.054

Nota (*continuación*): A partir de la p de mayor tamaño se eliminaron sucesivamente los fenotipos independientes: Mets, glucosa, IMC, calcio, TNF α , proteínas, antecedente heredofamiliar y leptina.

Análisis multivariado de DMO de columna, fémur y antebrazo como fenotipos dependientes con antecedente heredofamiliar, fenotipos intermedios y conductas de riesgo.

Variable	f	gl	p
Insulina	2.914	1	.041*
Osteocalcina	3.851	1	.013*
Cintura	4.501	1	.006*
Masa grasa	3.727	1	.015*
Masa magra	5.818	1	.001*

Columna R^2 ajustada= .153, Fémur R^2 ajustada = .247, Antebrazo R^2 ajustada= .145

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Edna Judith Nava González

Candidato para obtener el Grado de Doctor en Ciencias de Enfermería

Tesis: DETERMINANTES GENÉTICOS Y DEL AMBIENTE PARA SUSCEPTIBILIDAD A OSTEOPOROSIS EN MUJERES SANAS DE NUEVO LEÓN

Biografía: Nacida en Monterrey, Nuevo León, el 3 de Agosto de 1976. Segunda hija de la Sra. Sanjuana Nelva González Garza y el Sr. Roberto Benjamín Nava Olivares. Casada con el Sr. Mario Armando de la Garza Casas, con quien procreó tres hijos, Itzel Carolina, Mario Arath y Marah Judith de la Garza Nava.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Facultad de Salud Pública y Nutrición, con el grado de Maestría en Salud Pública en 2001, y Licenciada en Nutrición en 1997. Nutrióloga Certificada por el Colegio Mexicano de Nutriólogos, A.C. (2002, 2007, 2012). Educadora Certificada en Diabetes por la Facultad de Medicina, UANL, 2001. Antropometrista Certificada ISAK Nivel III, The International Society for Kinanthropometry, 2010. Certificate of Training in Childhood and Adolescent Weight Management, The Academy of Nutrition and Dietetics, Commission on Dietetic Registration, 2009. Diplomado en Bioética, Mediación y Arbitraje Médico del Colegio de Bioética de Nuevo León, 2003.

Experiencia laboral: Profesor de Tiempo Completo Asociado A en la FaSPyN, UANL, 1999 a la fecha. Perfil PROMEP, 2009 a la fecha. Coordinadora de Desarrollo Institucional, FaSPyN, UANL, 2002-2012. Coordinadora del Área de Formación de Nutriología Clínica: Enfermedad, FaSPyN, UANL, 2006-2012. Socio Fundador del Colegio Mexicano de Nutriólogos Capítulo Nuevo León, 2008. Presidenta del Colegio Mexicano de Nutriólogos Capítulo Nuevo León, 2011-2013. Estancias de Investigación “Advanced Term Training Program in Metabolic Disease Gene Discovery” Texas Biomedical Research Institute en San Antonio, Texas, USA, 2008 al 2013. Becaria

CONACYT 2011-2014 para estudios de Doctorado en la UANL. Consultora independiente 2004 a la fecha.

Contacto: edna.navag@uanl.mx